

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA
Departamento de Medicina y Cirugía Animal



**INMOVILIZACIÓN DEL GANADO VACUNO
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA
COMBINACIÓN CONCENTRADA FENCICLIDINAS Y
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES
ADRENÉRGICOS α_2**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Michela Re

Bajo la dirección del doctor
Ignacio Álvarez Gómez de Segura

Madrid, 2012



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL

**INMOVILIZACIÓN DEL GANADO VACUNO MEDIANTE LA
ADMINISTRACIÓN DE UNA COMBINACIÓN CONCENTRADA DE
FENCICLIDINAS Y AGONISTAS DE LOS RECEPTORES
ADRENÉRGICOS α_2**

MICHELA RE

Director: Dr. Ignacio Álvarez Gómez de Segura

Madrid, 2012

D. Ignacio Álvarez Gómez de Segura, con D.N.I. 50804138-J, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Cirugía Animal, en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada “Inmovilización del ganado vacuno mediante la administración de una combinación concentrada de fenciclidinas y agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 ”, ha sido realizada bajo su dirección y supervisión por D^a. Michela Re.

Revisado el presente trabajo, considera que reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa.

En Madrid, a 29 de noviembre de 2011,

D. Ignacio Álvarez Gómez de Segura

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A Ignacio Álvarez Gómez de Segura por su impecable dirección científica, su calidad investigadora y humana,

a Javier Blanco y José Maria San Miguel por la idea y la logística,

a Ana, Alicia, Alex y Carolina, alumnos internos que han dedicado horas colaborando en las pruebas anestésicas,

a Alejandra, Juan, Lidia y Paco, por ser buenos compañeros de despacho, por su disponibilidad y sus consejos,

a Santiago Cano por el apoyo estadístico,

a Laura por la ayuda administrativa y a todos los compañeros del departamento de Medicina y Cirugía Animal,

ai miei antichi professori italiani Angelo Belloli e Davide Pravettoni per avermi insegnato il gusto della ricerca,

alle mie amiche di sempre e alla mia famiglia per avermi appoggiato anche da lontano y otra vez a Javier por tantos motivos...

Índice

ÍNDICE.....	1
INTRODUCCIÓN.....	5
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
GANADO EXTENSIVO EN ESPAÑA.....	11
<i>Manejo del ganado extensivo.....</i>	<i>12</i>
<i>Consideraciones en la inmovilización farmacológica del ganado vacuno</i>	<i>14</i>
INMOVILIZACIÓN FARMACOLÓGICA	19
<i>Anestésicos disociativos.....</i>	<i>19</i>
<i>Agonistas de los receptores adrenérgicos α_2.....</i>	<i>25</i>
COMBINACIONES ANESTÉSICAS EN VACUNO EXTENSIVO	29
<i>Combinaciones a base de opiáceos.....</i>	<i>30</i>
<i>Combinaciones a base de fenciclidinas.....</i>	<i>32</i>
EFFECTO SEDANTE DE LAS COMBINACIONES ANESTÉSICAS Y SU VALORACIÓN.....	35
EFFECTO ANALGÉSICO DE LAS COMBINACIONES ANESTÉSICAS Y SU VALORACIÓN	36
TÉCNICAS COADYUVANTES DE ANALGESIA LOCORREGIONAL	36
RECUPERACIÓN ANESTÉSICA: ANTAGONIZACIÓN.....	37
HIPÓTESIS	41
OBJETIVOS	45
MATERIALES Y MÉTODOS.....	49
A. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN TERNEROS.....	51
<i>Sujetos de estudio.....</i>	<i>51</i>
<i>Criterios de exclusión</i>	<i>51</i>
<i>Grupos y dosis.....</i>	<i>52</i>
<i>Manejo de los animales</i>	<i>53</i>
<i>Cateterización de la arteria auricular</i>	<i>53</i>
ADMINISTRACIÓN DE LA COMBINACIÓN ANESTÉSICA	54
<i>Instrumentación y monitorización</i>	<i>54</i>
<i>Evaluación del dolor.....</i>	<i>55</i>
<i>Registro de los parámetros.....</i>	<i>56</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>56</i>
B. ESTUDIO OBSERVACIONAL EN GANADO EXTENSIVO	57
<i>Diseño</i>	<i>57</i>
<i>Sujetos de estudio.....</i>	<i>58</i>
<i>Dosis de la combinación anestésica.....</i>	<i>58</i>
<i>Administración de la combinación anestésica.....</i>	<i>59</i>

<i>Administración del antídoto y recuperación</i>	<i>60</i>
<i>Registro de los parámetros</i>	<i>61</i>
<i>Análisis estadístico</i>	<i>61</i>
RESULTADOS.....	63
A. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN TERNEROS	65
<i>Efectos anestésicos y analgésicos</i>	<i>65</i>
<i>Efectos cardiovasculares y respiratorios</i>	<i>68</i>
<i>Saturación de oxígeno.....</i>	<i>76</i>
NIVELES DE DIÓXIDO DE CARBONO.....	78
<i>pH.....</i>	<i>79</i>
<i>Bicarbonato.....</i>	<i>80</i>
<i>Temperatura y analítica sanguínea</i>	<i>82</i>
B. ESTUDIO OBSERVACIONAL EN GANADO EXTENSIVO.....	84
<i>Sujetos de estudio</i>	<i>84</i>
<i>Administración de la combinación anestésica</i>	<i>84</i>
<i>Tiempos anestésicos y de recuperación</i>	<i>85</i>
DISCUSIÓN	93
<i>COMBINACIONES Y DOSIS</i>	<i>95</i>
<i>VOLUMEN</i>	<i>99</i>
<i>AYUNO</i>	<i>100</i>
<i>EFFECTOS ANESTÉSICOS</i>	<i>101</i>
<i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	<i>102</i>
<i>EFFECTOS ADVERSOS.....</i>	<i>104</i>
<i>ANTAGONIZACIÓN</i>	<i>107</i>
<i>COSTE</i>	<i>109</i>
CONCLUSIONES	111
RESUMEN.....	115
SUMMARY	119
BIBLIOGRAFÍA	123

Introducción

La cirugía en el ganado bovino representa una parte importante del trabajo diario del veterinario clínico. Además, en algunas razas de difícil manejo se requiere un procedimiento anestésico aunque no se realice una cirugía. En el ganado vacuno doméstico la mayoría de los procedimientos quirúrgicos se llevan a cabo con el animal en la estación, mediante anestesia local, pero una parte de ganado vacuno extensivo presenta dificultades de manejo que sin una correcta sedación o anestesia impiden el tratamiento y la cura de los animales. En algunas ocasiones las ganaderías no cuentan con ningún tipo de instalación (cepos o muecos) que permita inmovilizar el animal para administrar fármacos o aplicar tratamientos. En otros casos se prefiere no utilizar las mangas de manejo para evitar de poner en peligro la integridad del animal. Ello resulta relevante en algunas razas de ganado extensivo, y sobre todo el toro de lidia, o en razas más mansas en determinadas condiciones de manejo que requieren una inmovilización farmacológica que permita acercarse al animal, diagnosticarle y tratarle de igual manera que a otras especies más manejables.

Revisión bibliográfica

Ganado extensivo en España.

Según la LEY 17/1999, de 29 de abril, sobre aprovechamiento de pastos y rastrojeras para la protección de la ganadería extensiva, de la Comunidad Autónoma de Madrid, se considera extensiva la explotación ganadera que para la alimentación del ganado utiliza los aprovechamientos a diente de los pastos procedentes de prados, pastizales, hierbas y rastrojos; propios, ajenos o comunales, de forma permanente o temporal.

La ganadería extensiva en España aún conserva una gran trascendencia y se mantiene ligada a las razas autóctonas y al pasto como principal fuente de alimento. Con bajas producciones, aunque de gran calidad, y poco gasto de energía fósil, es capaz, sin embargo, de mantenerse con eficacia de forma sostenible y duradera.

Según el último censo ganadero (resultado de la encuesta nacional de ganado bovino de mayo 2010), nuestro país cuenta con 6.276.909 cabezas de bovino, de las que 2.829.615 son vacas (hembras adultas). De éstas, el 70,4% (1.992.293) son vacas nodrizas o de carne (animales de no ordeño con dos o más años de edad) que son la base para la cría y recría de terneros con destino a la reposición de las propias explotaciones y para el cebo intensivo de carne. El 29,6% restante de las vacas (837.122) se destinan al ordeño (vacas de aptitud láctea). En los últimos años ha tenido lugar un importante proceso de reestructuración interna con disminución de la orientación láctea y fuerte expansión de la vacas de aptitud cárnica (en 1991, las vacas lecheras eran de un 55,7%)

(Ministerio de medio ambiente y medio rural y marino. 2010)

En el apartado de razas de fomento de la especie bovina, el MAPA incluye las siguientes: Asturiana de los Valles, Avileña Negra Ibérica, Lidia, Morucha, Pirenaica, Retinta y Rubia Gallega. Dentro de las razas autóctonas en peligro de extinción se citan numerosas razas de las cuales señalamos por su temperamento y difícil manejo: Asturiana de la Montaña, Avileña-Negra (Ibérica variedad Bociblanca), Berrenda en

Colorado, Berrenda en Negro, Canaria, Cárdena Andaluza, Morucha (Variedad Negra), Tudanca.

El sistema de explotación de este tipo de ganado es en régimen extensivo. El pastoreo es permanente, lo que supone que los animales sufran el clima continental propio de la zona, con grandes diferencias de temperaturas entre los meses de verano e invierno. La alimentación se basa en los recursos naturales de la explotación, suplementándose cuando éstos no son suficientes, con heno, paja o concentrados. La reproducción suele ser por monta natural, los animales de esta raza se reproducen hasta edades avanzadas y poseen un índice de fertilidad elevado, pudiendo producir un ternero por año y reproductora. Actualmente los ganaderos y asociaciones de cría están cada día más propensos a utilizar protocolos de reproducción basados en la sincronización de las reproductoras y a la inseminación artificial.

También es oportuno señalar otras razas integradas en España con aptitud cárnica como la Charolesa y la Limusina, cuyo sistema de explotación es mixto o en régimen semiextensivo, pastoreo de naturaleza variada, dependiendo del hábitat en el que se encuentren con raciones complementarias en épocas restrictivas.

Manejo del ganado extensivo

El manejo en los corrales o en el campo, resulta muy complicado consecuencia de la especial idiosincrasia de los ejemplares de la raza, en los que prima una agresividad innata de modo que son muy frecuentes las peleas y los accidentes. La raza de Lidia forma parte del grupo de ganado extensivo y es importante subrayar su temperamento agresivo, la extrema dificultad en el manejo y el peligro que supone trabajar con ellos. Las condiciones de crianza, el manejo, la alimentación y el estado sanitario son tan

importantes como la genética y la selección para que los animales muestren el comportamiento esperado en los espectáculos taurinos.

Con frecuencia se producen situaciones que ponen en peligro la integridad del personal encargado de manejo o que pueden ocasionar bajas y lesiones irreversibles entre las reses, como consecuencia de cornadas, lesiones oculares, roturas o astillamientos de cuernos y fracturas de extremidades, durante los embarques, herraderos, vacunaciones. Para facilitar los apartados, conducciones y encierros de las reses la ganadería cuenta con personal altamente calificado, buenas instalaciones y con la presencia de caballos y cabestros.

Por ello generalmente las ganaderías disponen de corral, manga, muelco o cajón de curas de diferentes tipos y modelos, que permite inmovilizar al toro sin riesgo, facilitando el acceso a cualquier faena o tratamiento de operación, cura o análisis. La unidad de manejo se suele instalar en el medio geográfico de la dehesa, para así facilitar que todos los cercados tengan acceso a ella.

En algunas ocasiones resulta imposible llevar a los animales al cajón de curas y por ello se necesita una inmovilización en el campo que se obtiene mediante la administración de fármacos a distancia. Esta misma aproximación vale para otras razas de ganado extensivo o de aptitud cárnica, cuyo temperamento es menos agresivo pero con un entorno más complicado, bien por falta de manejo, personal, medios y/o instalaciones adecuadas.

En el toro de Lidia, las situaciones en las que se recurre a la tranquilización e inmovilización, son varias e incluyen el manejo (traslado a otras fincas), procedimientos diagnósticos, tratamientos farmacológicos, exploración de heridas y cirugías menores o mayores. El uso de sedantes y anestésicos es necesario en situaciones en las que se

busque conseguir la inmovilización sin el empleo de métodos físicos, reduciendo o eliminando el estrés y el dolor.

Consideraciones en la inmovilización farmacológica del ganado vacuno

Para realizar una inmovilización farmacológica, hay algunas consideraciones importantes relacionadas con la anatomía y fisiología de los rumiantes que deben ser abordadas. En los bovinos la producción de saliva es alta y puede alcanzar los 160 litros al día ^(Leek 2004). La mayor parte es producida por la glándula parótida durante la alimentación y la ruminación. El efecto de la anestesia sobre la salivación no es del todo conocido, aunque, las observaciones clínicas indican que el aumento es más importante que en otras especies. Además, con la supresión de la deglución, aumenta la presencia de grandes cantidades de saliva en la cavidad oral con la consecuente salida de la boca. Por estas razones, hay que controlar el acumulo de saliva en la vía aérea retirándola por aspiración o bajando la cabeza del animal ^(Valverde y Doherty 2008).

La administración de anticolinérgicos como la atropina o glicopirrolato antes de la inducción anestésica está contraindicada, ya que la dosis necesaria para evitar la salivación (0,2 a 0,8 mg/kg) es alta y puede causar taquicardia o problemas oculares ^(Hall et al. 2001) y afectar negativamente a la motilidad gastrointestinal. Por el contrario, a dosis bajas, como las utilizadas para prevenir la bradicardia (0,06 a 0,1 mg/kg), se obtiene un aumento de la viscosidad de la saliva, ya que se disminuye el contenido de agua y es aún más difícil eliminar la saliva de las vías respiratorias ^(Greene 2003; Riebold 2007).

El aparato digestivo de un bovino adulto es muy voluminoso (ocupa el 75% de la cavidad abdominal), se compone por cuatro compartimentos (rumen, retículo, omaso y abomaso) y el rumen contiene aproximadamente 115 a 150 L y produce elevados

volúmenes de gas (40 L/h de CO₂ y metano, 2-4 h después de la ingesta). Estos gases se eliminan cuando el animal está despierto mediante eructación (Valverde y Doherty 2008). El volumen y el peso del aparato gastrointestinal hacen que los rumiantes sean particularmente susceptibles a varias complicaciones relacionadas con el decúbito y la anestesia, como el timpanismo, la regurgitación, el reflujo rumino-esofágico y la neumonía por aspiración (Greene 2003; Riebold 2007).

El timpanismo es el resultado de la distensión rumino-reticular provocada por el acumulo de gas que no puede ser eructado, bien por inhibición de la motilidad intestinal, bien por falta del mecanismo de eructación provocado por la mayoría de anestésicos (Valverde y Doherty 2008). La regurgitación, que es una fase activa de la ruminación, durante la cual el bolo alimenticio semidigerido vuelve a la cavidad oral para una ulterior masticación, es una complicación que puede presentarse si el animal esta en un plano superficial o profundo de la anestesia. De hecho intentar intubar la tráquea cuando el plan anestésico es muy superficial lleva a la estimulación de la laringe y al reflejo tusígeno que puede causar una liberación repentina de contenido ruminal (expresión de un proceso análogo al vómito). En un nivel más profundo de la anestesia, por el contrario, existe el riesgo de que el contenido del rumen pase a través del cardias y del esfínter esofágico que están relajados por efecto de los fármacos sedantes y anestésicos (Valverde y Doherty 2008).

La mayoría de autores están de acuerdo en la importancia de establecer un periodo de ayuno para el ganado bovino con el fin de reducir el riesgo de complicaciones (Tranquilli et al. 2007). En un estudio de diseño cruzado en seis vacas se comparó un ayuno de sólidos de 24 horas y de líquidos de 12 horas frente a otro sin restricción de comida o agua. En todos los casos en los que no hubo restricción de sólidos o agua se produjo timpanización durante la anestesia y en dos casos se presentó, además, regurgitación.

Paradójicamente los animales sometidos a ayuno (3) regurgitaron volúmenes mayores que los que no tenían restricción alguna, sugiriendo, que el ayuno incrementa la presencia de contenido líquido en el rumen y por tanto facilita la regurgitación pasiva durante la anestesia^(Blaze et al. 1988).

El reflujo puede ser drenado posicionando la cabeza ligeramente debajo del resto del cuerpo. Si bien se ha demostrado la importancia del ayuno pre-anestésico, no hay protocolos estándar descritos en la literatura. Algunos autores argumentan que se deben poner en ayuno los bovinos 12-18 h antes de someterlos a la anestesia y privar de líquidos durante 8-12 h previas con el fin de reducir el volumen retículo-rumen^(Riebold 2007). Si los animales son adultos esos tiempos aumentan (18-24 horas de ayuno solido y 12-18 horas de privación de agua)^(Riebold 2007). Otros creen que es necesario un periodo de ayuno más largo y aconsejan, en los bovinos adultos, retirar la comida 48 horas antes de la anestesia^(Blaze et al. 1988). El ayuno del animal reduce el volumen del contenido ruminal, pero el rumen nunca se vacía por completo. Sin embargo, un excesivo ayuno puede provocar una reducción de la flora ruminal y esto lleva en algunos casos a hipomotilidad ruminal y cetosis^(Athanasίου y Phillips 1978; Valverde y Doherty 2008).

Por último, en un estudio que evalúa el efecto de dos protocolos de sedación diferentes en el ganado ovino, los animales fueron privados de sólidos 24 horas antes de la administración de medicamentos, manteniendo el acceso al agua. Los autores no observaron ningún efecto adverso que podría haber sido debido a la ingestión de líquidos antes de la anestesia^(Kastner 2006). Sin embargo, otros autores afirman que la reducción de la ingesta de agua antes de la anestesia es tan importante como la reducción de la ingesta de alimentos, debido a que la ingesta continua de agua en estas circunstancias aumenta el contenido líquido del rumen y predispone a la regurgitación^(Valverde y Doherty 2008). A pesar de estas divergencias todos los autores están de acuerdo en

no limitar la ingesta a terneros lactantes sometidos a anestesia ^(Riebold 2007), planificando la anestesia 2 horas después de su última toma ^(Valverde y Doherty 2008).

La función cardiovascular y respiratoria puede ser mejorada al reducir el volumen del tracto gastrointestinal, ya que, al disminuir la compresión de los grandes vasos y la presión sobre el diafragma, aumenta el retorno venoso y la expansión pulmonar. Por el contrario, el volumen excesivo del rumen comprime los vasos sanguíneos y ejerce presión sobre el diafragma. Esta situación dificulta el retorno venoso y provoca una reducción de la presión arterial, de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) y un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) ^(Valverde y Doherty 2008).

La respiración de los bovinos se caracteriza por una frecuencia más alta y un volumen corriente inferior a los observados en otros animales no rumiantes, con la misma masa corporal ^(Valverde y Doherty 2008). El mecanismo relacionado con la taquipnea no está del todo claro. El proceso de fermentación ruminal conlleva una importante producción de CO_2 que se elimina mediante eructación. Durante el proceso de eliminación metabólica, parte de este gas puede llegar a las vías respiratorias y estimular la ventilación mediante el aumento de la frecuencia respiratoria ^(Mortola y Lanthier 2005).

Incluso el rumen, debido a la presión que ejerce sobre el diafragma, limita la expansión pulmonar y reduce el volumen corriente. En esta situación de baja distensibilidad pulmonar, para disminuir la demanda de energía necesaria para la respiración, la respiración es más frecuente y superficial ^(Valverde y Doherty 2008). Está demostrado que la elevada frecuencia respiratoria que caracteriza los bovinos, ovinos y caprinos no es una característica común de todos los rumiantes ^(Mortola y Lanthier 2005). La fermentación del rumen no parece, por lo tanto, un factor determinante para la respiración debido a que la taquipnea, por el contrario, debería ser una característica de todos los rumiantes, no sólo de los bóvidos. El peso del rumen sobre el diafragma

explica mejor este tipo de respiración y de hecho, los datos publicados indican que la capacidad ruminal de cérvidos, camélidos y jiráfidos es menor respecto al volumen del rumen en la familia de los bóvidos ^(Mortola y Lanthier 2005). En conclusión, en los bóvidos, la depresión respiratoria causada por algunos agentes anestésicos, que provoca una disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente, tiene un mayor efecto sobre los gases sanguíneos en comparación con otros mamíferos ^(Valverde y Doherty 2008).

La posición correcta de los rumiantes durante la anestesia es importante para facilitar el flujo de sangre a los músculos y evitar la presión sobre los nervios. La isquemia de los músculos y nervios puede causar miopatía y neuropatía, respectivamente. Los factores que contribuyen son el peso, un decúbito prolongado, un acolchado inadecuado, una posición incorrecta y la hipotensión intraoperatoria. La miopatía y neuropatía no se hacen evidentes hasta que el animal intenta ponerse de pie. Los músculos que sufren mayor riesgo de miopatía son el tríceps y los glúteos. Comúnmente los nervios afectados son el radial, peroneo y tibial. De vez en cuando, el nervio facial resulta dañado por la presión de una cabezada. En cirugías de larga duración, un colchón adecuado en la mesa de cirugía es imprescindible para todos los rumiantes, y el relleno debe ser de al menos de 12 a 15 centímetros de espesor. Todos los acolchados deben ser cubiertos con un material resistente al agua. En decúbito lateral, las extremidades superiores deben ser colocadas en una posición paralela a la mesa, para reducir la presión sobre los miembros inferiores. La extremidad torácica que apoya sobre el colchón debe adelantarse para evitar que el músculo tríceps y el nervio radial queden comprimidos entre la caja torácica y la mesa. Las cuerdas en las extremidades y las cabezadas deben ser acolchadas o retiradas, para evitar posibles daños.

Inmovilización farmacológica

La administración de fármacos a distancia se consigue habitualmente utilizando rifles, cerbatanas o garrochas, métodos que obligan a utilizar volúmenes muy reducidos y que no permiten asegurar su vía de administración y la correcta absorción del fármaco. La combinación ideal de fármacos utilizados en estas circunstancias debe tener un amplio margen de seguridad, un corto periodo de inducción, no tiene que producir efectos secundarios a largo plazo, debe ser muy concentrada para ser utilizada en pequeños volúmenes y ser antagonizable. Además los fármacos de la combinación anestésica tienen que ser compatibles, para ser administrados en la misma jeringa y no irritantes para los tejidos. Idealmente tienen que tener un corto periodo de supresión para evitar la presencia de residuos en la carne. Por último, los fármacos además de ser seguros para el animal tienen que presentar el mínimo riesgo para quien los administra. Debido a estos factores la elección de los fármacos es limitada. Existe una relativamente amplia bibliografía sobre la inmovilización farmacológica en animales salvajes, pero muy escasa en ganado vacuno.

Anestésicos disociativos

El termino anestesia disociativa se originó a partir del uso de la ketamina en personas. Se caracteriza porque el paciente se siente disociado o indiferente respecto a su entorno. Los anestésicos disociativos (fenciclidina, ketamina y tiletamina) actúan interrumpiendo la transmisión ascendente desde el área inconsciente al área consciente del cerebro provocando una depresión del sistema tálamo-cortical y una activación del sistema límbico. Se relaciona su efecto analgésico a su unión con los receptores opioides y N-Metil-D-Aspartato (NMDA) a nivel talámico^(Sumano y Ocampo 1997).

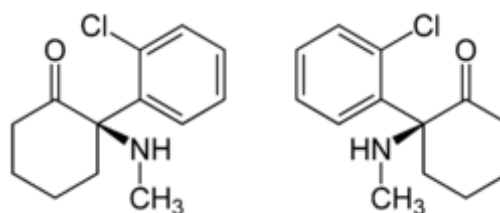
Estos fármacos producen efectos dependientes de la dosis que van desde la inmovilización hasta la anestesia a medida que se incrementa la dosis. Provocan un estado cataléptico en el que los ojos permanecen abiertos, con un ligero nistagmo, hipertonicidad, rigidez muscular y presencia de reflejos motores: típicamente persisten los reflejos laríngeo, corneal y faríngeo. Producen hipertensión arterial moderada y producen un efecto analgésico clínicamente relevante aunque de corta duración.

Ketamina

Estructura química y propiedades físicas

Congénere de la fenciclidina, la ketamina [2-(0-clorofenil)-2-metilaminociclohexano-

na] se presenta como un polvo blanco, cristalino e hidrosoluble. Pasa rápidamente la barrera hematoencefálica produciendo un rápido efecto en el sistema nervioso central. Está disponible como una mezcla racémica que contiene canti-



dades iguales de dos isómeros: el isómero S se caracteriza por una potencia analgésica superior al isómero R. Sintetizada por primera vez en 1962 por el químico belga Stevens, en 1970 ya se utilizaba en medicina veterinaria, para inducir la anestesia en el gato ^(Commons 1970). Es un agente extremadamente versátil porque puede administrarse por

vía intravenosa o intramuscular sin provocar irritación relevante en los tejidos. La administración intramuscular produce una mayor duración de la anestesia con respecto a la administración intravenosa, pero la recuperación es más larga y puede estar acompañada de disforia. Es físicamente compatible con la xilacina en la misma jeringa

(Plumb 2005)

Consideraciones farmacológicas

La inhibición del receptor NMDA parece ser el principal mecanismo neurofarmacológico de estas sustancias, que ejercen sus acciones sobre el sistema nervioso central. El receptor NMDA, miembro de la familia de receptores del glutamato, tiene propiedades excitatorias neuronales y produce analgesia y anestesia pero también es potencialmente neurotóxico. Además interviene en la actividad inflamatoria, interactuando con el reclutamiento de células inflamatorias, la producción de citoquinas y la regulación de los mediadores inflamatorios. El efecto resultante de estas interacciones confiere a la ketamina un efecto antiinflamatorio limitando la respuesta inflamatoria sistémica pero con un efecto local moderado ^(Loix et al. 2011). A esto se suman los efectos directos en los sistemas dopaminérgicos, adrenérgico, colinérgico y opioide que son, en parte, responsables de la analgesia inducida por la ketamina ^(Taylor y Kenny 1993).

Se ha sugerido que la ketamina posee también un efecto anestésico local, interactuando con los canales de sodio ^(Haeseler et al. 2003). Su acción local se manifiesta a concentraciones muy superiores a las usadas cuando se emplea como anestésico general intravenoso pero similares a las encontradas cuando se realiza una anestesia regional intravenosa con ketamina ^(Durrani et al. 1990; Reboso y Gonzalez 1999).

Generalmente estimula el sistema cardiovascular, gracias a su efecto simpaticomimético central. Incrementa el ritmo y el gasto cardiaco, la presión arterial y la presión venosa central. La ketamina produce una moderada depresión de la función respiratoria. La ketamina se distribuye rápidamente a todos los tejidos corporales en especial en el tejido adiposo, hígado, pulmón y cerebro y su biotransformación ocurre en el hígado donde se convierte en nor-ketamina y a su vez en dihidro-nor-ketamina. Estos metabolitos activos se eliminan por la orina.

Un reciente estudio evaluó la farmacocinética de la ketamina administrada por vía endovenosa en vacas de raza Holstein, determinando el tiempo de concentración máxima plasmática (0,083 h), la concentración máxima en plasma (18.135 ± 22.720 ng/mL), el área bajo la curva de concentración-tiempo (4.484 ± 1.398 ng·h/mL), el tiempo de vida media ($1,80 \pm 0,50$ h), el tiempo de eliminación ($0,79 \pm 0,32$ h) y el aclaramiento corporal ($1,29 \pm 0,70$ L/h/kg). La última detección de ketamina en plasma fue a las 8 horas después de la administración con una concentración media de $24,9 \pm 11,8$ ng/mL (Sellers et al. 2010). Los mismos autores evalúan su farmacocinética en la leche en la que la ketamina se detecta por última vez a las 44 ± 10 h con una concentración media de $16,0 \pm 9,0$ ng/mL.

En el ternero la distribución y la vida media de eliminación de la ketamina es de 6,9 y 60,5 minutos respectivamente y no está afectada por una premedicación con xilacina (Waterman 1984; Gehring et al. 2009).

Uso clínico en ganado vacuno

La ketamina es un anestésico disociativo de acción ultracorta que produce una analgesia somática profunda. Aunque la ketamina alivia el dolor agudo y superficial de forma efectiva, no tiene tan buen control sobre el dolor visceral y por sí sola no es suficiente para realizar laparotomías o cirugías ortopédicas. En el ganado vacuno se describe su utilización por primera vez en 1974 en forma de bolo (2 mg/kg intravenoso) seguido con infusiones continuas intravenosas al 0,2% de ketamina en suero fisiológico administrado a una velocidad de 10 mL/min. El autor afirma que con este procedimiento se consigue una anestesia disociativa para cirugías menores y mayores, sin pérdidas de los reflejos de deglución, palpebral ni anal. A diferencia de otras especies animales, en el ganado vacuno la bibliografía indica que para inducir una relajación muscular satisfactoria no se requiere combinarla con otro fármaco (Wright 1982). Sin embargo, no

existe evidencias recientes que describan la utilización de ketamina sola y algunos autores aconsejan no utilizarla de esta forma para la inducción de la anestesia en un animal no sedado (Hall et al. 2001; Valverde y Doherty 2008).

En los últimos años, se describe su administración por vía epidural para producir analgesia caudal en la vaca, sola (Lee et al. 2003) o combinada con otros fármacos. La ketamina por vía epidural podría producir un aumento en las frecuencias respiratorias y cardiacas por activación del área subcortical en el sistema nervioso central (Wright 1982). Se relaciona el aumento de frecuencia cardiaca, con el aumento del tono simpático, aumento de la liberación de norepinefrina secundario a una desensibilización de los barorreceptores (Appel et al. 1979), bloqueo vagal e interferencia con la captación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas (White et al. 1982). Otros autores no observan efectos significativos cardiorrespiratorios o sobre el rumen después de la administración epidural de ketamina a cualquier dosis, pero describen una ataxia dosis-dependiente (Lee et al. 2003). Finalmente, una ventaja clínica adicional de la ketamina es que no precisa periodo de supresión.

Tiletamina y zolacepam

Estructura química y propiedades físicas

La tiletamina es clorhidrato de [2-(etilamino)-2-(2-tienil) ciclohexanona], pertenece al género de las fenciclidinas y se describe por primera vez en 1969. El zolacepam es una benzodiacepina con efecto tranquilizante menor, efectivo como anticonvulsivante y relajante muscular. Ambos fármacos se encuentran en una proporción de 1:1 que se reconstituye en agua destilada con un pH entre 2,0 y 3,5. La tiletamina es un compuesto lipídico altamente soluble parecido a la ketamina. Tiene una mayor potencia y duración de efecto respecto a la ketamina después de su administración por vía intravenosa.

Puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular con diferente duración de efecto, de 15-20 minutos y 30-45 minutos respectivamente.

Consideraciones farmacológicas

Las características farmacológicas de la tiletamina son similares a las descritas por la ketamina.

Uso clínico y efectos en ganado vacuno

El uso de tiletamina-zolacepam está indicado para perros y gatos, pero se ha estudiado en otras especies incluidas las de abasto. La tiletamina-zolacepam se ha utilizado en terneros para producir una rápida inmovilización a una dosis de 4-12 mg/kg intramuscular ^(Thurmon et al. 1989). Se ha obtenido una buena relajación muscular con esta combinación y con mínimos efectos hemodinámicos y una analgesia dosis-dependiente. A dosis de 10 mg/kg o superiores se han observados fenómenos de apnea y a dosis menores (4 mg/kg) la analgesia es de corta duración. Se ha descrito una respuesta bifásica en la presión arterial y en la resistencia vascular sistémica después de la administración intravenosa de la combinación (4 mg/kg), observando una disminución seguida de un aumento de dichos parámetros. Este efecto hemodinámico se revierte con la administración de xilacina (0,1 mg/kg) que produce una vasoconstricción inicial y efectos parasimpaticomiméticos. En conclusión en los terneros la tiletamina-zolacepam produce una estimulación cardiovascular, asociada a un aumento de la frecuencia respiratoria. La apnea aparece a dosis de 10 mg/kg intramuscular, con una recuperación paulatina de la función respiratoria.

Agonistas de los receptores adrenérgicos α_2

Los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 son fármacos usados en medicina veterinaria desde hace más de 50 años con el objetivo de proporcionar sedación, analgesia, relajación muscular, efectos ansiolíticos y control de la hipertensión.

El efecto sedante es causado por la interacción con los receptores adrenérgicos α_2 ubicados a nivel central ^(Tranquilli et al. 2007) y se caracteriza por un inicio de acción rápido que puede ir desde la sedación leve hasta el decúbito ^(Fish 2008). Los efectos deseados son dosis-dependientes y dependen además del temperamento del animal; se pueden revertir con fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (atipamezol). Dosis bajas proporcionan un efecto ansiolítico, dosis medias producen sedación y analgesia con o sin decúbito del animal, y dosis elevadas aumentan el efecto analgésico. Las dosis sucesivas se administran únicamente para aumentar la duración del efecto, pero no la potencia del mismo.

Los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 actúan inhibiendo los receptores presinápticos del sistema nervioso simpático. Estos producen vasoconstricción mediada por la musculatura lisa y vasodilatación dependiente del endotelio vascular.

Entre los efectos cardiorrespiratorios observados con mayor frecuencia destacan la disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria, descenso de la PaO_2 , hipertensión inicial y posterior bajada de la presión arterial y bloqueos aurículoventriculares de primer y segundo grado. Los efectos sobre el sistema cardiovascular son mediados a nivel central y periférico a través de la interacción con los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 . A nivel central la interacción produce una disminución del tono simpático e inhibición de la liberación de norepinefrina con una reducción de la presión arterial y del gasto cardíaco. A nivel periférico determinan una vasoconstricción inicial, que activa la respuesta parasimpática dando lugar a bradicardia. Por lo tanto, la respuesta

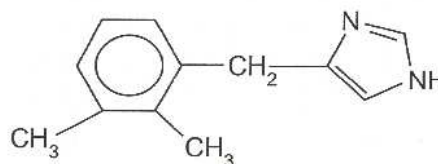
bifásica se caracteriza por una hipertensión inicial seguida de hipotensión, tanto para los efectos centrales y periféricos (Hall et al. 2001).

Un aspecto a resaltar es que el empleo de agonistas α_2 permite el empleo de antagonistas que disminuyen el tiempo de recuperación y el riesgo de que el animal se dañe o que los otros lo ataquen.

Detomidina

Estructura química y propiedades físicas

La detomidina, cuya estructura química es 4-(5)-(2,3 dimetilbencil) imidazol hidrocloretrico, pertenece a la familia de los agonistas de



los receptores adrenérgicos α_2 . Se desarrolló como fármaco sedante y analgésico para caballos y bovinos, considerando su mayor potencia frente a la xilacina. El clorhidrato de detomidina es una sustancia blanca, cristalina, soluble en agua con un peso molecular de 222,7.

Es más específica para los receptores α_2 que para los α_1 , presentando una especificidad de 260:1, pero a dosis altas puede activar los receptores adrenérgicos α_1 . Es un compuesto liposoluble, que permite su administración por vía parenteral y espinal, presentando una amplia distribución por el SNC. Como todos los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 se inactiva en el estomago, de forma que es menos eficaz por vía oral. Recientemente se ha comercializado para la sedación e inmovilización de caballos, en forma de gel, administrada por vía sublingual a una dosis de 0,04 mg/kg, con la clara indicación que debe aplicarse debajo de la lengua del caballo y no debe ser tragada.

Consideraciones farmacológicas

Se metaboliza principalmente en el hígado y sus metabolitos se eliminan sobre todo por la orina, con una excreción en la leche extremadamente baja. No hay cantidades detectables presentes tras 23 horas después de su administración ^(Salonen et al. 1989). Los efectos sedantes de la detomidina están altamente relacionados con la concentración en sangre, independientemente de la vía de administración y las alteraciones en el flujo sanguíneo hepático pueden modificar la velocidad de eliminación del fármaco. En bovinos, tras la administración intramuscular de 80 µg/kg la vida media de absorción de la detomidina es de 0,08 h. El pico medio de concentración (65,8 µg/mL) se adquiere en 0,26 h y los residuos hepáticos son inferiores a 1 µg/kg transcurridas 80 horas ^(Salonen et al. 1989). En 2007 se registró la detomidina para su uso en bovinos con un periodo de supresión de dos días para carne y 12 horas para leche.

Uso clínico y efectos en ganado vacuno

Se emplea fundamentalmente como tranquilizante y analgésico para realizar procedimientos quirúrgicos con la vaca en la estación (5-10 µg/kg intravenosa) o previo a una anestesia general (20 µg/kg intravenosa). En el primer caso se suele combinar con otras técnicas de anestesia locorregional como paravertebral, infiltración en “L invertida” o epidural. Como tranquilizante previo a una anestesia general produce una ataxia severa. Posteriormente a estos animales se les administran anestésicos intravenosos (ketamina, tiopental) o inhalatorios (isoflurano). Existen diferencias evidentes en la respuesta clínica y en la posología en las diferentes especies. Los principales efectos de la detomidina, como en otras especies, son sedación, ansiolisis, analgesia y relajación muscular dosis-dependientes. Como efectos adversos reduce la frecuencia cardíaca y respiratoria, provoca hipotensión, disminuye la motilidad

intestinal y ruminal e incrementa la glucosa en sangre, provocando glucosuria. La presión arterial aumenta inicialmente debido a la vasoconstricción periférica y posteriormente desciende a niveles normales o a niveles levemente inferiores a los normales.

La respuesta vasopresora inicial va acompañada de una marcada disminución compensatoria del ritmo cardíaco mediada por barorreceptores vagales. El pulso periférico puede sentirse débil y puede producirse un cambio transitorio en la conductividad del músculo cardíaco, según evidencian los bloqueos aurículo-ventriculares de primer y segundo grado. La detomidina también puede reducir la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal y aumenta la producción de orina de 2 a 4 horas después del tratamiento.

El efecto hiperglucémico se debe a la inhibición de la liberación de insulina a causa de la estimulación de los receptores α_2 -presinápticos en el páncreas y a un aumento de producción de glucosa en el hígado. La detomidina produce un menor efecto ecbólico sobre el útero de vacas preñadas ^(Jedruch y Gajewski 1986). A una dosis de 0,04-0,06 mg/kg aumenta el tono del útero, pero la administración de 0,05 mg/kg no ha causado ningún aborto en un estudio en un grupo de vacas preñadas ^(Vainio 1988).

Los rumiantes son particularmente susceptibles a los efectos adversos de esta familia de fármacos. A diferencia de otras especies donde no se produce una depresión respiratoria marcada ^(Pyendop y Verstegen 1998; Yamashita et al. 2000; Sinclair 2003), se ha descrito un descenso notable de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial en terneros ^(Campbell et al. 1979; Rioja et al. 2008) y ovejas ^(Celly et al. 1997) tras el empleo de agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 . En pequeños rumiantes se ha demostrado la presencia de hipoxemia y edema pulmonar después de la administración de dosis anestésicas de agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 ^(Celly et al. 1997; Celly et al. 1999; Chittick et al. 2001).

Los efectos secundarios más importantes están ligados a la atonía ruminal ^(Ruckebusch y Allal 1987; Thompson et al. 1991) que se observa durante la sedación y que frecuentemente causa timpanismo. A los 20-40 minutos de su aplicación se nota una clara disminución de los movimientos retículo-ruminales, debida a la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 localizados en la musculatura del rumen. La unión de los agonistas a estos receptores suprime el ciclo primario de las contracciones ruminales y disminuye el secundario, asociado al eructo, de modo que no todos los animales sufren timpanismo.

El timpanismo suele ser de tipo transitorio, y se acentúa en animales en decúbito lateral izquierdo por presión del rumen. También entre los efectos indeseados se observa marcada sialorrea, que no se debe a una mayor producción, sino a una imposibilidad del animal para tragarla ^(Short 1992; Sinclair 2003). Se puede presentar regurgitación con riesgo de neumonía por aspiración y raramente el animal presenta sudoración.

Combinaciones anestésicas en vacuno extensivo

Debido a los requerimientos especiales de la inmovilización farmacológica en el ganado extensivo y la disponibilidad actual de fármacos, no existe uno único capaz de producir el efecto deseado en un volumen reducido. Por este motivo se requiere el empleo de una combinación de varios fármacos. En general se recurre a la combinación de aquellos que potencien sus ventajas individuales y, al mismo tiempo, reduzcan sus efectos adversos.

Hace algunos años existía una combinación comercial “*Large Animal Immobilon*” a base de etorfina y acepromacina que permitía la inmovilización de grandes animales, incluido los bovinos, con volúmenes reducidos. Este fármaco ha sido retirado, por parte de la agencia española del medicamento, en agosto del 2005, siendo un medicamento

que no cuenta con la autorización sanitaria correspondiente, ni la empresa comercializadora está autorizada como laboratorio farmacéutico por la agencia. La ausencia del único fármaco utilizado, hace que se tengan que buscar otras combinaciones anestésicas.

Como alternativa al uso del *Immobilon* en Europa, se ha descrito en toros de raza Limousine, Scottisch Highland y bisonte americano, el uso de una combinación de tiletamina-zolacepam, ketamina y xilacina, por vía intramuscular, que produce una rápida inmovilización del animal y un plan anestésico profundo, con ligera depresión respiratoria (Hoyer 2003; Hofkes *et al.* 2005).

Recientemente, en toros de Lidia, se ha visto que la administración intramuscular de butorfanol para una anestesia con tiletamina-zolacepam-detomidina prolonga la duración de la anestesia y la profundiza, con una menor estimulación del sistema cardiovascular (Gomez-Villamandos *et al.* 2009). Los mismos autores comparan la mezcla de butorfanol-tiletamina-zolacepam con xilacina o detomidina. Con xilacina el tiempo de inducción es mayor (el animal tarda 6 minutos en tumbarse frente a 2,3 con la detomidina), pero se sugiere que el estado cardiorrespiratorio mejora. No existieron diferencias entre los dos grupos en la duración y recuperación anestésicas, en el grado de analgesia o en las presiones sanguíneas (Granados *et al.* 2009).

Combinaciones a base de opiáceos

Los opioides, en especial la etorfina y el carfentanilo, ha sido el grupo farmacológico más comúnmente utilizado para producir, junto con fármacos anestésicos y sedantes, una anestesia general en bovinos no domésticos (búfalo africano, banteng, gaur, yak, bisontes etc.). Las dosis de etorfina varían entre 0,005 y 0,05 mg/kg y las de

carfentanilo entre 0,005 y 0,015 mg/kg, con unos tiempos de inducción más largos para la etorfina respecto al carfentanilo ^(Curro 2007). Durante años, para la inmovilización farmacológica del ganado bravo y numerosas especie salvajes ^(Meltzer y Kock 2006), se ha utilizado una combinación neuroleptoanalgésica, a base de etorfina, analgésico opiáceo muy potente, y acepromacina, tranquilizante fenotiacínico que produce la inmovilización del toro ^(Branson y Gross 2001). También se han utilizado combinaciones de etorfina o carfentanilo con acepromacina o xilacina para aumentar la relajación muscular ^(Kock y Berger 1987; Wilson et al. 1993; Haigh y Gates 1995; Janovsky et al. 2000). Además la administración de agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 o fenotiacinas, disminuye la cantidad de opioides necesaria para producir el mismo efecto anestésico ^(Curro 2007). Las ventajas de estos potentes opioides, se resume en el potente efecto de la mezcla en volúmenes de administración bajos y en la posibilidad de antagonizar el opioide y revertir la anestesia (diprenorfina). El plano anestésico que se produce es poco profundo y la recuperación puede ser mala, con episodios de excitación y donde el animal puede reaccionar a estímulos, especialmente a los ruidos. Un inconveniente relevante, que ha provocado su retirada del mercado, es la toxicidad para las personas (una dosis mínima es letal) por lo que es necesario extremar las precauciones a la hora de administrar este fármaco (gafas de protección, guantes impermeables). Varios estudios en especies salvajes, compararon parámetros de inmovilización y efectos fisiológicos tras la administración de combinaciones a base de carfentanilo, con o sin acepromacina y xilacina frente al uso de tiletamina/zolacepam y xilacina ^(Wilson et al. 1993; Janovsky et al. 2000; Miller et al. 2003). En ciervos una combinación a base de fenotiacinas puede considerarse un alternativa al uso de opioides ^(Janovsky et al. 2000; Miller et al. 2003) mientras que en el *bos gaurus* se manifestaron dificultades en la inducción y mantenimiento de la inmovilización ^(Wilson et al. 1993).

Combinaciones a base de fenciclidinas

Existen numerosas combinaciones empleadas en bóvidos a base de mezclas de ketamina y tiletamina. Estas combinaciones requieren volúmenes elevados y vías de administración intravenosas y por tanto su empleo no resulta práctico en ganado extensivo. En general, las fenciclidinas producen una anestesia disociativa caracterizada por una excelente anestesia pero una mala relajación muscular, de modo que se suelen asociar a otros fármacos.

Combinaciones a base de ketamina

Se ha utilizado ketamina combinada con agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 para la anestesia de terneros y la inmovilización farmacológica de rumiantes salvajes. La combinación de ketamina con agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (xilacina y medetomidina) reduce, por efecto sinérgico, la dosis necesaria de ketamina. En general se considera que la administración de ketamina y xilacina confiere, en el ternero, una buena relajación muscular y analgesia acompañada de una depresión respiratoria, provocando un aumento en la frecuencia respiratoria, un incremento de la PaCO_2 y una disminución de PaO_2 . El pH disminuyó levemente como resultado del acumulo de CO_2 y no se observaron cambios severos en el exceso de bases o en el bicarbonato. Más controvertido es establecer los efectos hemodinámicos que van desde una ausencia de modificaciones ^(Rings y Muir 1982) hasta la presencia de bradicardia y descenso de la presión arterial. ^(Blaze et al. 1988). La disminución de la frecuencia cardiaca inducida por la xilacina se revierte con una administración sucesiva de ketamina, indicando que la administración simultanea de ketamina y xilacina minimiza la disminución del gasto cardiaco y del volumen sistólico inducido por la xilacina ^(Waterman 1981). Las mismas conclusiones se sugieren con el uso combinado de medetomidina y ketamina, previa

administración de atropina, e indicando que en los terneros neonatos la hipotensión es severa (Singh et al. 2008). Otros trabajos confirman que la ketamina (0,5 mg/kg) asociada a la medetomidina (20 a 60 µg/kg intravenosa) producen una sedación y inmovilización de 30 minutos de duración aproximadamente, con disminución de la presión sanguínea así como de la frecuencia cardíaca (Sumano y Ocampo 1997). Más recientemente se ha combinado la ketamina con medetomidina en diferentes dosis en un estudio en renos (*Rangifer tarandus platyrhynchus*), con resultados satisfactorios en cuanto a la inmovilización y parámetros clínicos, exceptuando un moderado grado de hipoxia (Arnemo y Aanes 2009).

La combinación de ketamina, detomidina y diazepam por vía intravenosa en terneros de búfalo de agua, produce una anestesia de 15 minutos con buena relajación muscular y una analgesia y sedación más prolongadas. El efecto de la ketamina contrarresta parcialmente la acción bradicardizante de la detomidina, aunque sin modificar la depresión respiratoria (Pawde et al. 2000).

La combinación intravenosa de ketamina, detomidina y midazolam para la realización de cirugía umbilical en terneros produjo una buena inmovilización de aproximadamente 45 minutos, y relajación muscular. Se han observado cambios hematológicos, (disminución de hemoglobina, glóbulos rojos, hematocrito e incremento de glucosa, creatinina y alanina aminotransferasa), hipotermia, y alteraciones respiratorias que indican la presencia de hipoxia y acidosis respiratoria (Kilic 2008).

Por último se han utilizado bolos e infusiones continuas de xilacina, ketamina y guaifenesina (Kerr et al. 2007; Picavet et al. 2007), a diferentes dosis y volúmenes de administración, consiguiendo frecuencias cardíacas y presiones arteriales clínicamente aceptables, pero sin revertir la hipoxia o la acidosis respiratoria (Yamashita et al. 1996).

Combinaciones a base de tiletamina

La combinación de tiletamina y zolacepam por vía intravenosa produce una inmovilización rápida, relajación muscular y efectos hemodinámicos mínimos, pero con analgesia de corta duración ^(Thurmon et al. 1989; Lin et al. 1991). El uso de estos dos últimos fármacos junto con xilacina permite una anestesia con un plano adecuado en terneros ^(Lin et al. 1991).

En rumiantes salvajes existe numerosas evidencias del uso de combinaciones de tiletamina-zolacepam con agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 ^(Bush et al. 1992; Caulkett et al. 2000; Janovsky et al. 2000; Miller et al. 2003). En el bovino, se ha utilizado tiletamina-zolacepam combinada con detomidina para la inmovilización de animales de la especie de *bos javanicus* consiguiendo un plano de anestesia suficiente para cirugías menores. El empleo de esta combinación en condiciones de campo se ve limitado por el volumen requerido (superior a los 5-6 mL), además de regurgitación ruminal y un tiempo prolongado de recuperación ^(Bradshaw et al. 2005). Se ha comprobado una relativa ausencia de efecto de la xilacina en la inmovilización con tiletamina-zolacepam (4 mg/kg; tiletamina-zolacepam/xilacina: TZ 4,6 mg/kg y X 0,13 mg/kg) para la inmovilización del *bos gaurus* ^(Wilson et al. 1993). En el bisonte americano del bosque (*bison bison athabasca*), la combinación de tiletamina-zolacepam/ medetomidina y tiletamina-zolacepam/xilacina, produce inmovilización pero con efectos secundarios relevantes (hipoxemia, hipercardia y timpanismo ruminal) ^(Caulkett et al. 2000). En el ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) el uso de tiletamina-zolacepam/xilacina (ZT 4,5 mg/kg y X 2,3 mg/kg) produce una buena inmovilización, con un tiempo de inducción rápido, sin cambios en los parámetros fisiológicos, pero con un periodo de recuperación muy prolongado ^(Miller et al. 2003).

Efecto sedante de las combinaciones anestésicas y su valoración

Para determinar el grado de sedación producido por la administración de fármacos de forma objetiva es importante disponer de un método de evaluación que permite estimar la profundidad de la sedación ^(Whelan y Flecknell 1992; Bruhn et al. 2006). La adecuación de un plan de anestesia/sedación en el ganado bovino puede ser evaluada por la ausencia de movimientos espontáneos, la relajación muscular, síntomas oculares como la ubicación o la apertura de los ojos, la respuesta a cualquier estímulo externo y la respuesta cardiovascular y respiratorias ^(Carroll et al. 1998). Además, el seguimiento debe hacerse de manera coherente, registrando todos los parámetros a intervalos regulares ^(Tranquilli et al. 2007).

Movimientos espontáneos o reflejos en respuesta al estímulo indican un plan de anestesia inadecuado. El animal puede mover sus extremidades o la cabeza o puede masticar o tragar. La contracción del esófago puede dar lugar a una regurgitación. El reflejo palpebral que es evocado por la estimulación de las pestañas o del canto medial del ojo, disminuye con la profundización de la sedación y está ausente durante la anestesia. El reflejo corneal debe estar presente siempre, sin embargo es mejor evitar evocarlo para disminuir el riesgo de lesiones en la córnea ^(Valverde y Doherty 2008).

El tono del esfínter anal no es un método muy preciso para la evaluación de la profundidad anestésica, pero puede ser útil cuando no hay acceso a la cabeza del animal. La estimulación del ano causa la contracción refleja del esfínter anal y la ausencia de este reflejo indica un plano anestésico demasiado profundo.

Efecto analgésico de las combinaciones anestésicas y su valoración

La valoración del dolor se basa principalmente en el análisis del comportamiento mediante métodos observacionales, lo que implica un alto grado de subjetividad. Por ello, para evaluar el dolor se necesitan sistemas estandarizados en las distintas especies animales y en los diferentes casos clínicos ^(Price 2003). Además de los métodos basados en el comportamiento, se han desarrollado otros sistemas de puntuación del dolor que permiten evaluar la respuesta a diferentes estímulos nociceptivos, mecánicos o eléctricos ^(Skarda y Muir 1996; Fierheller et al. 2004; Condino et al. 2010). Estos métodos no están extendidos en el ámbito clínico y suelen relegarse a estudios de investigación.

Clínicamente el principal problema que se presenta a la hora de aliviar el dolor en estos animales es que la administración de analgésicos debería ir asociada a una correcta valoración del dolor ya que si este no se valora puede implicar que no se plantee dicho tratamiento analgésico. El dolor provoca una estimulación del sistema nervioso simpático de modo que un animal con dolor normalmente presenta un incremento de la frecuencia respiratoria, cardíaca y de la presión arterial. Aun así, estos parámetros son relativamente inespecíficos no permiten valorar el dolor.

Técnicas coadyuvantes de analgesia locorregional

En el bovino, la inmovilización/sedación va asociada a técnicas locorregionales que no requieren una anestesia muy profunda y que, además, abaratan costes. La anestesia locorregional permite realizar intervenciones quirúrgicas con el animal de pie solo bajo una sedación leve. De este modo se mantiene al animal en un plano anestésico más superficial, reduciendo los riesgos anestésicos y proporcionando una analgesia adecuada. La anestesia tópica se utiliza para realizar una analgesia superficial como, por ejemplo, la córnea o la conjuntiva ocular. La infiltración local, como en el caso de la

técnica de infiltración en línea, se realiza tanto para procedimientos menores como para intervenciones quirúrgicas. Otro ejemplo común en rumiantes es la infiltración en anillo, aplicada en las extremidades o la anestesia epidural, técnica rutinaria en el ganado vacuno que induce analgesia de las vísceras pelvianas, zona perianal y la cola.

El anestésico local habitualmente utilizado en el ganado vacuno es la lidocaína al 2% con epinefrina, con una duración anestésica entre 90 y 180 minutos. La epinefrina potencia el efecto de la lidocaína, prolongando la actividad anestésica y reduciendo el efecto toxico potencial ^(Link y Smith 1956).

Recuperación anestésica: antagonización

La antagonización de los efectos sedantes y analgésicos de la combinación anestésica, una vez concluida la intervención, resulta muy útil para acortar el periodo de recuperación y reducir las probabilidades de que aparezcan complicaciones relacionadas con la anestesia, revertiendo en la medida posible los efectos secundarios de los anestésicos. En anestesia de campo es fundamental para evitar posibles ataques y consecuentes daños provocado por otros animales. No todos los fármacos pueden antagonizarse, especialmente a nivel del receptor donde actúan. Así, fármacos como la ketamina o tiletamina no son antagonizables y de hecho son antagonistas de los receptores NMDA. Las benzodiacepinas pueden antagonizarse (flumacénilo, sarmacénilo) pero el coste de estos fármacos no permite su empleo en la práctica clínica y, además, su efecto sería probablemente limitado ^(Janovsky et al. 2000).

Los antagonistas más utilizados, y cuyos efectos se han probado en rumiantes, son los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , como yohimbina, tolazolina y atipamezol y, en general, cuanto mayor sea la afinidad por el receptor tanto del agonista como del antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 mayor será la reversión de los

efectos^(Gonzalez y Cruz 2006). El antagonista revierte los efectos hemodinámicos producidos por los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 induciendo vasodilatación y taquicardia. La antagonización del efecto analgésico suele requerir de la administración de otro tipo de analgésicos.

La eficacia de la yohimbina para revertir los efectos de la xilacina se ha descrito en caballos, perros y gatos, pero se considera que su eficacia es menor en rumiantes^(Grimm y Lamont 2007) y presenta importantes efectos secundarios por lo que su uso es muy limitado^(García Fernández JR 2001). Existen evidencias que sugieren que la yohimbina es más efectiva en los cérvidos que en los bóvidos^(Bush et al. 1992) e incluso se ha descrito la falta de eficacia de este fármaco para revertir una anestesia a base de xilacina, tiletamina y zolacepam en ciervos^(Miller et al. 2003). La yohimbina tiene una afinidad por los receptores adrenérgicos $\alpha_2:\alpha_1$ de 60:1. La tolazolina es otro antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 que ha sido empleado en el bisonte americano para antagonizar una anestesia a base de xilacina, tiletamina y zolacepam con tiempos de recuperación aceptables (12 ± 10 minutos)^(Caulkett et al. 2000). Este fármaco ha sido empleado en equinos y rumiantes, siendo más eficaz en los rumiantes con respecto a la yohimbina.

El atipamezol es el más moderno, potente y selectivo antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 ^(Virtanen et al. 1989), con una afinidad por estos de 200 a 300 veces mayor que la yohimbina. Este fármaco no actúa sobre ningún otro receptor, lo que disminuye sus efectos adversos^(García Fernández JR 2001; Tranquilli et al. 2007). El atipamezol antagoniza la medetomidina pero también la xilacina y la detomidina y su eficacia se ha demostrado en bovinos con la xilacina, medetomidina y medetomidina-ketamina^(Raekallio et al. 1991; Thompson et al. 1991). Normalmente no causa excitación aunque están descritos algunos episodios tras su administración. Se ha administrado por vía intramuscular o intravenosa a dosis 5 veces superior a la de medetomidina y como antagonista de otros fármacos

agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 se aplica a dosis de 10 $\mu\text{g/kg}$ intravenosa (Ezquerro Calvo 2001). Este antagonista es más efectivo que la yohimbina.

No existen apenas estudios sobre el uso del atipamezol como antagonista de la detomidina en el bovino y su uso está registrado solo para perros. Existen estudios en rumiantes sobre el uso de antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , por vía sistémica o epidural, para revertir los efectos producidos por los agonistas α_2 , administrados por vía epidural, cuyos resultados son contradictorios. Un estudio en vacuno sugiere que el efecto analgésico no es revertido tras la administración de los antagonistas (Skarda et al. 1990), mientras otros estudios en ovejas y búfalos han observado una reversión de todos los efectos, incluido el analgésico (Waterman et al. 1988; Tiwari et al. 1998).

Hipótesis

La hipótesis de trabajo fue que la administración de fenciclidinas, asociadas a benzodiacepinas y agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , concentrados para obtener un pequeño volumen, permite la inmovilización y anestesia de terneros proporcionando analgesia. De forma similar, pero en ganado extensivo, la hipótesis planteada es que la administración de esta misma combinación mediante dardo o jeringa de garrocha, permite la inmovilización adecuada de los animales para la mayoría de procedimientos clínicos que la requieran.

Objetivos

En una primera fase se realizó un **estudio experimental en terneros**, donde se valoró el efecto anestésico y analgésico de una combinación concentrada de fenciclidinas y agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , estableciendo la eficacia y seguridad de la combinación anestésica, mediante el empleo de dosis crecientes de tiletamina-zolacepam/ketamina/detomidina.

Concretamente se pretendió evaluar el efecto de tres dosis de la combinación anestésica en la duración de la anestesia, el grado de analgesia, y los parámetros cardiovasculares y respiratorios.

En una segunda fase de **estudio observacional en ganado extensivo**, se pretendió determinar la eficacia inmovilizadora y anestésica de dicha combinación anestésica, empleando la dosis baja utilizada en el estudio anterior, y en condiciones de campo. También se valoró el efecto del antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 .

Materiales y métodos

El trabajo se ha realizado en dos partes, la primera mediante un estudio experimental en terneros de fácil manejo y la segunda mediante un estudio observacional en ganado extensivo en ganado extensivo en condiciones de campo.

A. Estudio experimental en terneros

Para la valoración de las combinaciones anestésicas en el ternero se ha realizado un diseño experimental, prospectivo, cruzado, de asignación aleatoria de los sujetos a las diferentes variables. De este modo el estudio ha sido aprobado por el Comité de ética de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) el 17/11/2006 y se ha realizado de acuerdo con la legislación vigente en Experimentación Animal (RD 1201/2005) en cuanto al manejo de animales, procedimientos y condiciones de estabulación.

Sujetos de estudio

Para realizar este estudio se han utilizado 6 terneros macho (4 de raza frisona y dos cruzados con avileña), de $8,1 \pm 1,7$ meses de edad, y con un peso medio de 218 ± 50 kg. Todos los animales fueron sometidos a un examen físico para comprobar que no había patología, que se encontraban en buen estado de salud y permanecieron estabulados en la estructura de la Facultad Veterinaria de la UCM.

Criterios de exclusión

Todos aquellos animales que, en el momento del examen clínico, presenten signos de enfermedad, fueron excluidos del estudio.

Grupos y dosis

Se han establecido 4 grupos de tratamiento para determinar el efecto combinado de Tiletamina-Zolacepam, Ketamina y Detomidina (TZKD) en tres diferentes dosis indicadas en la Tabla 1. Estas dosis están basadas en estudios previos y pruebas piloto de campo efectuadas en vacuno extensivo. En el grupo control se suministra suero fisiológico: 1 mL/100 kg. Cada animal recibe, en orden aleatorio, las tres diferentes dosis de la combinación anestésica con un intervalo mínimo de una semana.

Tabla 1. Grupos y dosis de ketamina, tiletamina-zolacepam y detomidina en los diferentes grupos de animales (n=6)

Grupo de dosis	Ketamina mg/kg	Tiletamina-Zolacepam mg/kg	Detomidina mg/kg
Baja	0,6	0,6	0,04
Media	0,9	0,9	0,06
Alta	1,2	1,2	0,08
Control	0,0	0,0	0,00

Para preparar la combinación de fármacos se añaden 500 mg de ketamina al 10% (Imalgene 100, Merial) y 40 mg de detomidina al 1% (Domosedan, Orion Pharma) a un vial que contiene 250 y 250 mg de tiletamina y zolacepam respectivamente (Zoetil 100, Virbac, consiguiendo una solución final de 55,5 mg/mL de ketamina y tiletamina-zolacepam y 4,4 mg/mL de detomidina.

Manejo de los animales

El estudio se realizó en una manga de sujeción para ganado vacuno. Previamente se sometieron los animales a dos semanas de acostumbramiento a la manga, en la cual permanecían 2 horas diarias. El día anterior de cada prueba, se procedió a pesar y a realizar un examen físico completo de cada animal y se prepararon los terneros para la monitorización mediante el pelado de la base de la cola, zona de la paletilla y cresta iliaca. Se restringió la comida pero no la bebida 24 horas antes de la prueba.

El día de la prueba, el registro de los datos básales y la administración de los fármacos se realizó aproximadamente a la hora de introducir los animales en la manga después de haber cateterizado la arteria auricular.

Una vez finalizada la prueba se retiraron el catéter auricular y las conexiones y se llevaron los animales en un box donde se controló su recuperación (coordinación de movimientos, motilidad ruminal, apetito).

Cateterización de la arteria auricular

Previo a la recogida de datos, se cateterizó la arteria auricular, para medir las presiones sanguíneas y recoger las muestras seriadas de sangre arterial para analizar el pH y los gases sanguíneos.

Para ello y tras el rasurado y desinfección del pabellón auricular, se procedió a la anestesia local de la zona mediante infiltración subcutánea con mepivacaína. A los 10 minutos se introdujo un catéter de 20 G (Vasofix® Certo, Braun, Alemania) en la arteria auricular, fijándolo con puntos simples (seda trenzada n. 0) al pabellón auricular. A continuación, se colocó una llave de tres pasos a través de la cual se lavó la vía con suero heparinizado para mantenerla permeable.

Administración de la combinación anestésica

La combinación anestésica fue administrada por vía intramuscular profunda en el musculo glúteo mediante una aguja de 18 G. El tiempo de inicio de la anestesia fue definido como el tiempo transcurrido entre la administración de la combinación de fármacos y el decúbito del animal. Se determinó la duración de la anestesia como el tiempo entre el decúbito y el primer movimiento sin estimulación externa del animal.

Instrumentación y monitorización

Durante la prueba se valoraron los siguientes parámetros fisiológicos: frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno, motilidad ruminal, presión arterial invasiva y no invasiva, gasometría arterial, hemograma completo, creatinina y urea.

La frecuencia cardíaca se evaluó mediante auscultación cardíaca; la medición de la frecuencia respiratoria se realizó auscultando la tráquea con la ayuda de un fonendoscopio; la temperatura se midió mediante la aplicación de un termómetro por vía rectal y la saturación de oxígeno se determinó mediante un pulsioxímetro aplicado a la mucosa anal; la motilidad ruminal se valoró por auscultación directa del rumen sobre la fosa lumbar izquierda, contando el número de movimientos completos en 2 minutos.

La presión no invasiva se midió mediante un manguito colocado en la base de la cola y la presión sanguínea arterial se midió de forma continua, mediante un sensor (Transpac® IV Abbott Critical Care Systems) fijado aproximadamente a la altura de la aurícula derecha, considerando la articulación del hombro como valor cero de presión arterial, y conectado al catéter de la arteria auricular mediante un alargador. Para la monitorización cardiovascular se empleó el monitor de constantes vitales Propaq Encore® modelo 204 EL (Protocol Systems, Inc.), realizando la monitorización continua del

electrocardiograma en derivación bipolar estándar II, con los electrodos colocados en la región escapular derecha y izquierda, y en la región de la grupa derecha.

La oxigenación arterial se monitorizó extrayendo una muestra de sangre arterial; las muestras se tomaron en jeringas de 5 mL que se heparinizaron llenando el cono luer de la jeringa con heparina sódica al 5% (Heparina Leo® de Byk Leo). Inmediatamente después de la extracción, se eliminaron las burbujas de aire y se sellaron las jeringas. Las muestras se procesaron inmediatamente en un analizador de gases y electrolitos (IRMA TruPoint Blood Analysis System) y se estudiaron los parámetros de pH, PaCO₂, PaO₂ y bicarbonato. Se extrajeron muestras de sangre arterial para analizar el hemograma completo, urea y creatinina.

Evaluación del dolor

La determinación de la sensibilidad dolorosa se realizó mediante dos diferentes estímulos nociceptivos: un pinchazo con una aguja de 20 G en la zona perianal y un estímulo eléctrico con voltaje creciente (Grass S48 Stimulator, Grass Medical Instruments). Se consideró una respuesta positiva (0) al pinchazo, la presencia de fasciculaciones musculares moderadas/agudas, y negativa (1) cuando no había ninguna respuesta a la aplicación del estímulo doloroso^(Thurmon 1989). El estímulo eléctrico, activado a distancia, se aplicó mediante dos agujas de 20 G insertadas paralelamente y subcutáneamente en la base de la cola con una distancia entre ellas de 10 cm y conectadas con el estimulador eléctrico. Una respuesta positiva se definió como un movimiento activo, en respuesta al estímulo, lejos de la zona de aplicación, por ejemplo, el movimiento de la cabeza, cuerpo o extremidades. Un reflejo del pániculo adiposo o la contracción de la cola por sí sola no se consideró una respuesta positiva puesto que la estimulación eléctrica puede provocar una contracción muscular sin una aparente

respuesta nociceptiva consciente, incluso en vacas anestesiadas con lidocaína a localmente ^(Fierheller et al. 2004). El estímulo nocivo eléctrico se aplicó durante 1 segundo, empezando con 1 voltio y en incrementos de 1 voltio hasta 10 voltios, y a continuación en incrementos de 10 voltios hasta un máximo de 70 voltios e hasta observar una respuesta positiva.

Registro de los parámetros

Se registraron los datos (tabla 2) de los parámetros cardiorrespiratorios (frecuencia cardíaca, respiratoria, presión invasiva y no invasiva), así como temperatura y pulsioximetría en el minuto 0, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120 y en el momento en el que el animal recuperó la estación. La aplicación de los estímulos nociceptivos se realizó en los mismos tiempos, excluido el último. El minuto 0 se definió como el momento en el que se administró la combinación anestésica y el momento en que el animal se puso de pie se consideró como el momento final de la prueba (aunque fuera anterior a los 120 minutos). La toma de sangre para la analítica laboratorial se realizó en el minuto 0 y en el momento en que el animal recuperó la estación o en el minuto 120 para los animales del grupo control. Las gasometrías se realizaron en los minutos 0, 10, 40, 60 y en el momento en el que el animal recuperó la estación.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos efectuados en este estudio se realizaron con el programa informático SPSS 15 para Windows (SPSS Inc.), con el apoyo de Departamento de Apoyo a la Investigación del área de Informática y Comunicaciones de la Universidad

Complutense de Madrid. Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y se analizaron utilizando:

- Análisis de la varianza (ANOVA) para la comparación de medidas repetidas de frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, temperatura, saturación de oxígeno, concentración de gases arteriales, pH, exceso de bases y concentración de bicarbonato.
- Test post-hoc de Bonferroni para determinar las diferencias entre las dosis anestésicas.
- El análisis de la varianza de una vía se utilizó para determinar las diferencias de estos parámetros en cada momento registrado y se recurrió al test de Bonferroni para determinar las diferencias entre grupos de dosis a estos tiempos.
- Del mismo modo se analizaron datos no repetidos como tiempo de inicio, y duración de la anestesia.

Las diferencias se consideran significativas para un valor de $p < 0,05$.

B. Estudio observacional en ganado extensivo

Diseño

Se estableció un estudio prospectivo para determinar la eficacia clínica en ganado vacuno extensivo de la combinación de Tiletamina-Zolacepam, Ketamina y Detomidina (TZKD) en el primer estudio.

Sujetos de estudio

Se ha incluido un total de 53 animales provenientes de 8 diferentes ganaderías, que requerían una inmovilización anestésica por diferentes motivos. La selección de los animales comenzó en julio 2007 y finalizó en septiembre de 2011.

Criterio de inclusión

Se han incluido todos los bovinos de ganado extensivo, que necesitaban una inmovilización farmacológica, independientemente de la raza, el sexo y la edad. El motivo de la anestesia, el tipo de tratamiento (quirúrgico o medico), la patología del animal, tampoco fueron criterio de exclusión.

Criterios de exclusión

Se han excluido aquellos animales cuyo procedimiento anestésico no produjo el resultado anestésico esperado, probablemente debido a un fallo en la administración de los fármacos (descartando aquellos animales que no habían recibido el fármaco por vía intramuscular), por errores en la dosificación (rotura del dardo anestésico, pérdida de liquido), o por falta de algunos datos de recogida.

Dosis de la combinación anestésica

A todos los animales se les administró la misma dosis de la combinación anestésica en un volumen de 1 mL por cada 100 kg de la dosis baja utilizada en el estudio experimental en terneros. Se planteó la administración de una dosis adicional en aquellos procedimientos más largos, donde una única dosis no permitiera la finalización del tratamiento. La administración de otra dosis adicional de fármaco se realizó en el

momento en que se verificaron los primeros movimientos espontáneos del animal (movimiento del pabellón auricular) y la dosis se calculó bajo criterio clínico y en relación al tiempo estimado necesario para finalizar el procedimiento clínico (30-50% de la dosis inicial por vía intramuscular). La elección de la dosis se basó en pruebas piloto de campo, teniendo en cuenta que todavía no se conocían los resultados del estudio sobre terneros. Además, hay que considerar que el cálculo del peso fue aproximado, por estimación visual del veterinario, siendo imposible plantear el uso de una balanza o de otros sistemas (cinta métrica) que carecen de índices de correlación para estas razas (Enevoldsen y Kristensen 1997).

Cuando el procedimiento lo requirió, se emplearon técnicas de analgesia locorregional con lidocaína asociada a epinefrina al 1% mediante su instilación en el globo ocular, en el caso de procedimientos oftalmológicos, o mediante su infiltración de la zona quirúrgica, cerca de los bordes de la herida (15 -20 mL por punto cada 10 cm), según proceda.

Administración de la combinación anestésica

El método de administración fue diferente según la distancia, material e instalaciones disponibles, empleando la cerbatana o la jeringa en los animales que pudieron entrar en la manga o la jeringa de garrocha en toros que se habían encerrado en los chiqueros. La cerbatana (15 mm Telinject USA, INC.), es un tubo plástico en el que se introducen dardos (High Performance 5 mL, Telinject USA, INC.), que se disparan soplando con fuerza desde uno de los extremos. La potencia y alcance depende del calibre, de la longitud y de las capacidades del tirador, y puede alcanzar distancias de 15 metros. Los dardos disponen de agujas intramusculares especiales (Dist Inject, Suiza) con un tapón de silicona que tapa la salida del contenido de la aguja hasta el momento en que penetra en el

musculo del animal. El tirador efectuó el disparo desde un coche en un corral donde estaban presentes varios toros de la misma edad.

La garrocha es una vara de unos dos o tres metros de largo, normalmente de madera, en cuyos extremos van acopladas unas piezas de metal a las cuales se conecta una jeringa



Figura 1. Detalles de las agujas intramusculares con (B) y sin tapón de silicona (A)

especial de metacrilato que permite la aplicación de inyecciones intramusculares a distancia (2-3 metros).

El sitio de inoculación de los fármacos también fue elegido según las condiciones de manejo, considerando como puntos de elección la zona posterior del muslo, la grupa, el lomo y por último el cuello.

Administración del antídoto y recuperación

Cada procedimiento anestésico incluyó la administración del antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 atipamezol (Antisedan, Pfizer), para revertir la anestesia y mejorar la recuperación del animal con una dosis de 0,02-0,06 mg/kg (intravenosa). El tiempo de administración del antídoto varió en función de las necesidades de tiempo del acto clínico.

Se consideró el animal recuperado de la anestesia en el momento en el que recuperó la estación y no se registraron datos adicionales, teniendo en cuenta que el seguimiento del

animal se realizó según el tratamiento clínico al que se sometió. De todas formas, el ganadero vigiló el animal comunicando, en las primeras horas posteriores a la recuperación, cualquier comportamiento anormal del animal.

Registro de los parámetros

Se registraron el volumen administrado de la mezcla anestésica, el peso estimado del animal, el método de administración y el punto de inoculación. Una vez administrada la combinación anestésica (tiempo 0) se registraron los siguientes datos: tiempo de caída del animal y tipo de decúbito, tiempo en el que el animal ya tumbado apoyaba la cabeza al suelo, momento, volumen y vía de administración del antídoto y finalmente tiempo en el que el animal levantaba la cabeza y recuperaba la estación. El tiempo de inicio de la anestesia fue definido como el tiempo transcurrido entre la administración de la combinación anestésica hasta que el animal se posición en decúbito. La duración de la anestesia se consideró como el tiempo transcurrido desde el momento en el que el animal se posicionó en decúbito hasta la administración del antagonista atipamezol. Por último el tiempo de decúbito se definió como el tiempo en que el animal permaneció en decúbito.

Análisis estadístico

Se ha realizado un estudio estadístico descriptivo de las variables cuantitativas expresadas como media y desviación estándar. Adicionalmente, se construyó un árbol de calificación considerando como variable independiente el tiempo de inducción y de recuperación de los animales. En todos los casos se empleó el programa SPSS 17.0 para Windows.

Resultados

Los resultados obtenidos en este trabajo se describen de forma independiente para cada uno de los parámetros estudiados. En primer lugar, se analizan por cada dosis de la combinación anestésica la evolución en el tiempo de los parámetros con respecto a los valores basales (tiempo 0, momento de la administración). A continuación, se comparan los resultados entre las diferentes dosis a lo largo del tiempo.

A. Estudio experimental en terneros

Efectos anestésicos y analgésicos

Tiempos anestésicos

La combinación anestésica TZKD produjo un efecto anestésico dosis-dependiente observado tanto en el tiempo de caída del animal, como en el tiempo hasta la aparición del primer movimiento espontáneo y por tanto en la duración de la anestesia. De este modo la dosis más alta indujo una caída más rápida, con una duración de la anestesia más prolongada y un mayor tiempo de decúbito (tabla 2). La caída se produjo en todos los animales en un tiempo inferior a los 8 minutos y superior a los 3 minutos, coincidiendo el tiempo más prolongado con la dosis baja y el tiempo más breve con la dosis alta. Una vez que el animal hubo caído, no se observó diferencia en la aparición de los primeros movimientos en el grupo de dosis baja y media. Por el contrario, con la dosis alta los animales tardaron 20 minutos más en realizar el primer movimiento espontáneo. De este modo la duración de la anestesia fue similar entre dosis baja y media y más larga en el caso de la dosis alta (20 minutos adicionales). El tiempo de recuperación calculado desde la aparición de los primeros movimientos hasta la vuelta a la estación del animal fue

aproximadamente de 47 minutos con la dosis baja y más prolongado, pero similar entre dosis media y alta (76 y 71 minutos respectivamente).

Tabla 2 Tiempos de caída, aparición de primeros movimientos, duración de la anestesia y tiempo total de decúbito en 6 terneros tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina. Los datos se expresan como medias \pm DE. a, b indican las diferencias significativa entre las dosis ($p < 0,05$).

Dosis	Caída (min)	Primeros movimientos (min)	Duración de la anestesia (min)	Duración de decúbito (min)
Baja	6 \pm 2 ^a	36 \pm 8 ^a	30 \pm 8 ^a	83 \pm 19 ^a
Media	5 \pm 2 ^a	37 \pm 6 ^a	32 \pm 6 ^a	113 \pm 13 ^b
Alta	4 \pm 1 ^a	57 \pm 7 ^b	52 \pm 7 ^b	128 \pm 13 ^b

Analgesia

Pinchazo

La administración de las tres dosis produjo una ausencia a la respuesta al estímulo producido por el pinchazo de una aguja, a los 5 minutos que se prolongó hasta el minuto 10 con la dosis baja y hasta el minuto 40 con la dosis alta y media. De modo que la duración de la ausencia a la respuesta del pinchazo, fue menor con la dosis baja (5 minutos) y más prolongado con la dosis media y alta (35 min) Posteriormente, en el momento de la recuperación de la estación, se observó la aparición de respuesta en la totalidad de los animales con la dosis media y baja y en cambio solo la mitad de los animales con la dosis alta no respondían al estímulo nociceptivo (Gráfico 1).

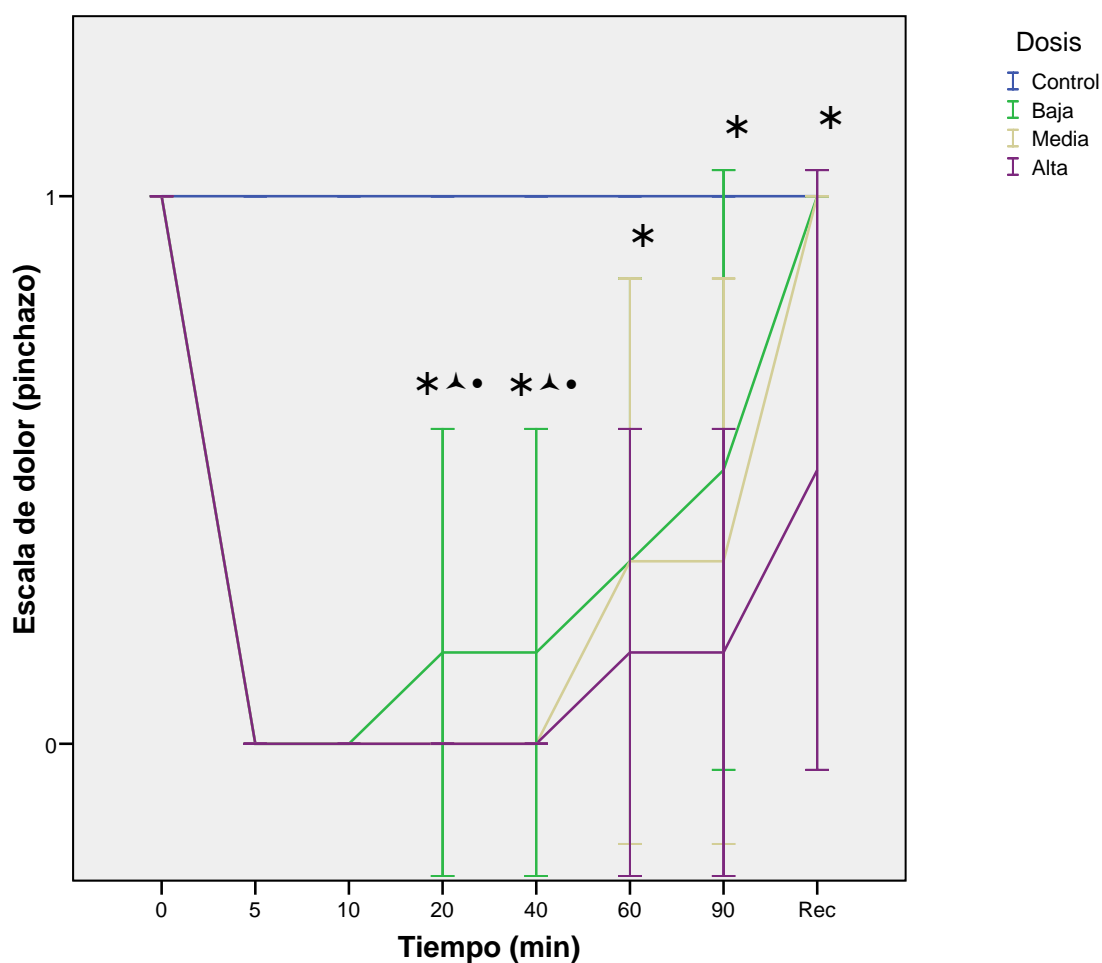


Gráfico 1. Escala de dolor como respuesta a un estímulo nociceptivo (pinchazo), en 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos * ▲ • indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Estímulo eléctrico

La administración de las tres dosis produjo un aumento del umbral de respuesta, medido en voltios, que determinó un efecto máximo a los 10 minutos con la dosis media y alta ($46,6 \pm 15,1$ y $45,0 \pm 24,3$ respectivamente) mientras que con la dosis baja el pico máximo se observó a los 20 minutos ($23,1 \pm 13,9$). La respuesta fue dosis-dependiente ($p < 0,05$, ANOVA de medidas repetidas). Una vez observado el efecto máximo, dicho efecto

disminuyó gradualmente hasta el minuto 90 con la dosis baja o hasta la recuperación de los animales con la dosis media y alta (gráfico 2).

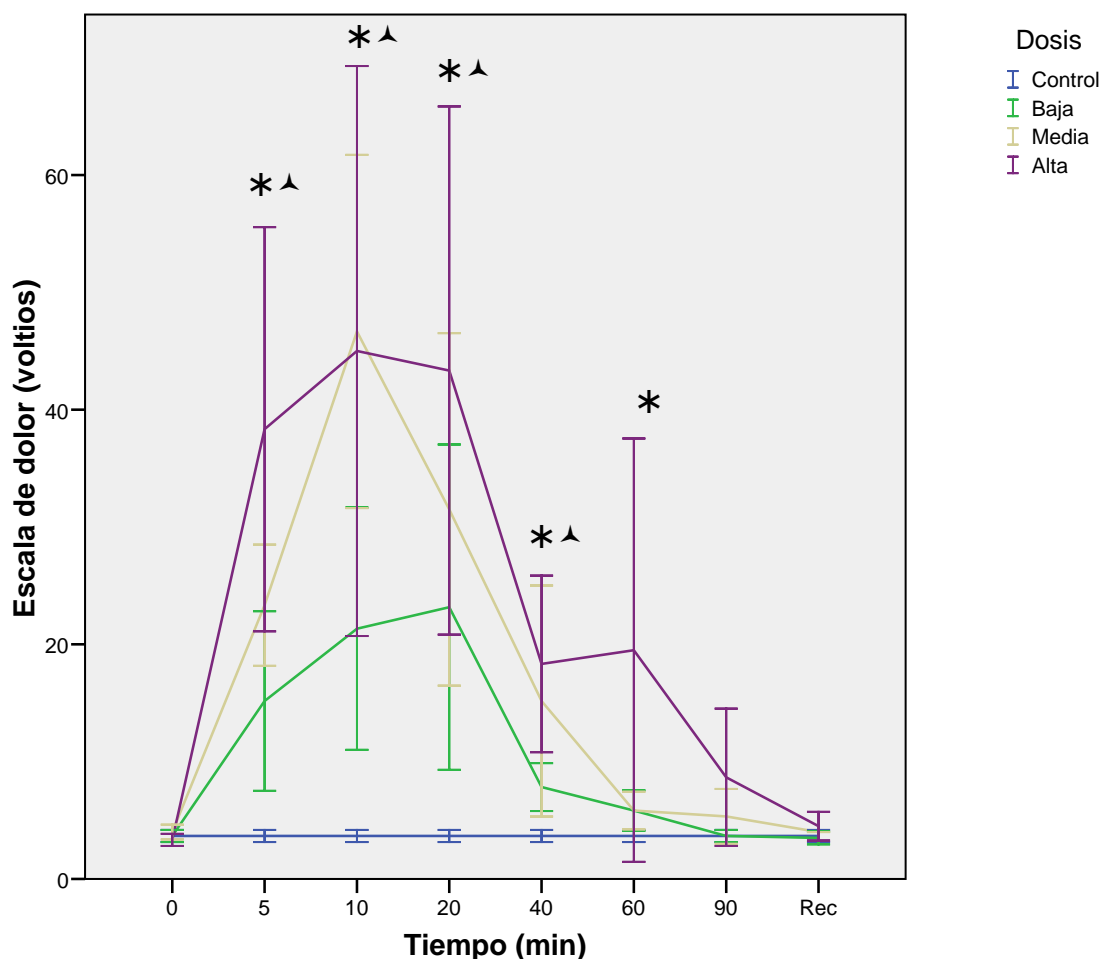


Gráfico 2. Respuesta de los 6 terneros al estímulo eléctrico (voltios) basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos * ▲ • indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Efectos cardiovasculares y respiratorios

Todas las dosis indujeron cambios dosis-dependientes en los parámetros cardiorrespiratorios (tabla 3).

Tabla 3. Parámetros cardiorrespiratorios y temperatura, en 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. * indica las diferencias significativas entre los datos de cada grupo con el grupo control comparado en el mismo momento ($p < 0,05$).

Parámetros Grupos		Tiempo (min)								
		0	5	10	20	40	60	90	120	Rec
Frecuencia cardíaca (lat/min)	C	73 \pm 9	70 \pm 8	71 \pm 11	74 \pm 11	74 \pm 10	73 \pm 8	74 \pm 7	74 \pm 5	-
	B	74 \pm 10	69 \pm 12	65 \pm 13	59 \pm 11	59 \pm 10	60 \pm 13	70 \pm 13	71 \pm 14	62 \pm 9
	M	74 \pm 8	63 \pm 12	57 \pm 14	62 \pm 10	59 \pm 10	60 \pm 14	61 \pm 10	69 \pm 12	70 \pm 10
	A	71 \pm 8	64 \pm 14	59 \pm 4	58 \pm 7*	57 \pm 14	60 \pm 11	58 \pm 5*	60 \pm 10	63 \pm 8
Presión arterial sistólica (mmHg)	C	143 \pm 20	139 \pm 17	134 \pm 12	138 \pm 14	137 \pm 18	133 \pm 13	131 \pm 15	131 \pm 19	-
	B	148 \pm 19	171 \pm 19	196 \pm 34*	180 \pm 15*	167 \pm 22	156 \pm 16	146 \pm 18	142 \pm 14	144 \pm 12
	M	145 \pm 10	196 \pm 15*	198 \pm 31*	182 \pm 24*	173 \pm 16*	159 \pm 20	154 \pm 18	151 \pm 19	151 \pm 19
	A	148 \pm 12	213 \pm 48*	209 \pm 21*	196 \pm 18*	183 \pm 17*	170 \pm 21*	160 \pm 16*	152 \pm 11	148 \pm 9
Presión arterial media (mmHg)	C	109 \pm 10	106 \pm 13	103 \pm 9	106 \pm 13	104 \pm 12	102 \pm 11	102 \pm 10	103 \pm 11	-
	B	114 \pm 15	136 \pm 16	157 \pm 21*	152 \pm 11*	140 \pm 18*	130 \pm 18	117 \pm 22	109 \pm 16	113 \pm 12
	M	117 \pm 14	163 \pm 10*	168 \pm 16*	158 \pm 12*	150 \pm 15*	134 \pm 15*	132 \pm 20*	128 \pm 24	126 \pm 23
	A	119 \pm 14	161 \pm 32*	173 \pm 16*	166 \pm 15*	152 \pm 14*	143 \pm 21*	134 \pm 16*	124 \pm 14	116 \pm 7
Presión arterial diastólica (mmHg)	C	85 \pm 7	81 \pm 15	77 \pm 11	80 \pm 16	76 \pm 20	76 \pm 11	84 \pm 11	85 \pm 9	-
	B	85 \pm 15	114 \pm 19	135 \pm 18*	130 \pm 9*	117 \pm 16*	109 \pm 16*	95 \pm 25	83 \pm 19	91 \pm 12
	M	92 \pm 18	141 \pm 14*	149 \pm 13*	141 \pm 10*	130 \pm 16*	117 \pm 19*	114 \pm 23	109 \pm 26	104 \pm 28
	A	93 \pm 16	129 \pm 36*	153 \pm 13*	143 \pm 15*	132 \pm 15*	116 \pm 20*	113 \pm 17	98 \pm 19	91 \pm 10
Frecuencia respiratoria (lat/min)	C	35 \pm 10	35 \pm 12	36 \pm 9	34 \pm 11	34 \pm 11	38 \pm 9	41 \pm 9	40 \pm 10	-
	B	31 \pm 6	45 \pm 7	46 \pm 7	45 \pm 8	32 \pm 9	24 \pm 7	23 \pm 5	26 \pm 6	27 \pm 4
	M	29 \pm 8	49 \pm 6	51 \pm 10*	52 \pm 14*	43 \pm 12	31 \pm 7	35 \pm 16	32 \pm 20	32 \pm 20
	A	33 \pm 7	49 \pm 11	60 \pm 7*	63 \pm 5*	50 \pm 7	30 \pm 9	26 \pm 5	24 \pm 5	28 \pm 9
Temperatura (°C)	C	39,2 \pm 0,4	39,0 \pm 0,5	39,1 \pm 0,5	39,2 \pm 0,6	39,2 \pm 0,6	39,3 \pm 0,7	39,4 \pm 0,7	39,3 \pm 0,7	-
	B	38,8 \pm 0,2	38,8 \pm 0,1	38,8 \pm 0,1	38,7 \pm 0,1	38,4 \pm 0,4	38,6 \pm 0,3	38,7 \pm 0,5	38,7 \pm 0,5	38,6 \pm 0,5
	M	38,9 \pm 0,8	39,0 \pm 1,0	39,0 \pm 0,8	38,9 \pm 0,8	38,7 \pm 0,7	38,4 \pm 0,7	38,5 \pm 0,8	38,4 \pm 0,9	38,4 \pm 0,9
	A	38,9 \pm 0,3	39,1 \pm 0,3	39,0 \pm 0,3	38,8 \pm 0,5	38,9 \pm 0,6	38,5 \pm 0,5	38,5 \pm 0,6	38,3 \pm 0,7	38,3 \pm 0,8

Frecuencia cardíaca

Se observó una disminución de la frecuencia cardíaca en todas las dosis, sin diferencia estadísticamente significativa (gráfico 3).

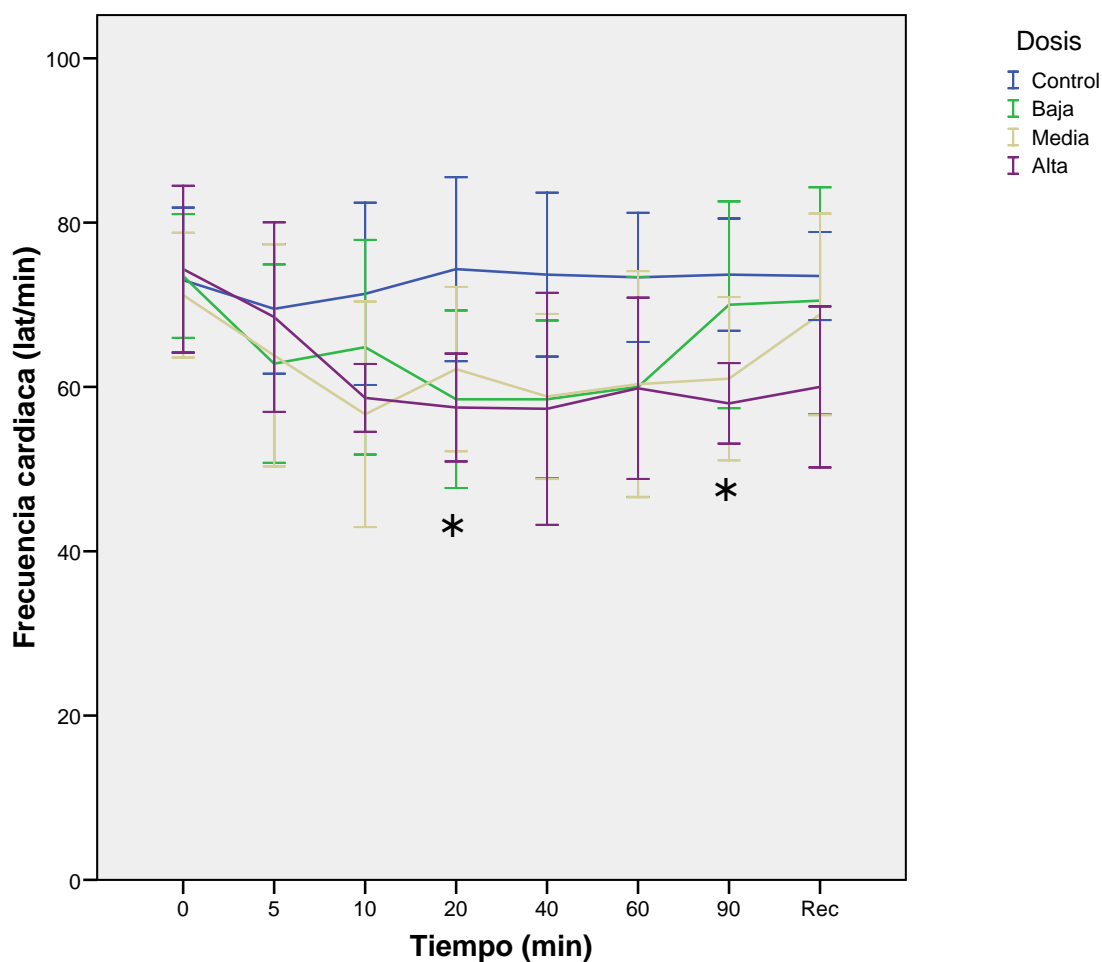


Gráfico 3. Frecuencia cardíaca (latidos por minuto), de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. El símbolo * indica diferencias significativas entre la dosis alta y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Presión arterial

Se observó un aumento de la presión arterial durante la anestesia y se detectaron diferencias significativas entre la presión medida por vía arterial y la presión medida con métodos no invasivos y con una correlación alrededor de 0,8 (tabla 4).

Tabla 4. Presión sistólica, media y diastólica medida por vía arterial y por método no invasivo, de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. * indica las diferencias significativas entre las diferentes dosis ($p < 0,05$).

Parámetros	Grupos	Tiempo (min)								
		0	5	10	20	40	60	90	120	Rec
Presión arterial sistólica (mmHg)	C	143 \pm 20	139 \pm 17	134 \pm 12	138 \pm 14	137 \pm 18	133 \pm 13	131 \pm 15	131 \pm 19	-
	B	148 \pm 19	171 \pm 19	196 \pm 34*	180 \pm 15*	167 \pm 22	156 \pm 16	146 \pm 18	142 \pm 14	144 \pm 12
	M	145 \pm 10	196 \pm 15*	198 \pm 31*	182 \pm 24*	173 \pm 16*	159 \pm 20	154 \pm 18	151 \pm 19	151 \pm 19
	A	148 \pm 12	213 \pm 48*	209 \pm 21*	196 \pm 18*	183 \pm 17*	170 \pm 21*	160 \pm 16*	152 \pm 11	148 \pm 9
Presión arterial media (mmHg)	C	109 \pm 10	106 \pm 13	103 \pm 9	106 \pm 13	104 \pm 12	102 \pm 11	102 \pm 10	103 \pm 11	-
	B	114 \pm 15	136 \pm 16	157 \pm 21*	152 \pm 11*	140 \pm 18*	130 \pm 18	117 \pm 22	109 \pm 16	113 \pm 12
	M	117 \pm 14	163 \pm 10*	168 \pm 16*	158 \pm 12*	150 \pm 15*	134 \pm 15*	132 \pm 20*	128 \pm 24	126 \pm 23
	A	119 \pm 14	161 \pm 32*	173 \pm 16*	166 \pm 15*	152 \pm 14*	143 \pm 21*	134 \pm 16*	124 \pm 14	116 \pm 7
Presión arterial diastólica (mmHg)	C	85 \pm 7	81 \pm 15	77 \pm 11	80 \pm 16	76 \pm 20	76 \pm 11	84 \pm 11	85 \pm 9	-
	B	85 \pm 15	114 \pm 19	135 \pm 18*	130 \pm 9*	117 \pm 16*	109 \pm 16*	95 \pm 25	83 \pm 19	91 \pm 12
	M	92 \pm 18	141 \pm 14*	149 \pm 13*	141 \pm 10*	130 \pm 16*	117 \pm 19*	114 \pm 23	109 \pm 26	104 \pm 28
	A	93 \pm 16	129 \pm 36*	153 \pm 13*	143 \pm 15*	132 \pm 15*	116 \pm 20*	113 \pm 17	98 \pm 19	91 \pm 10
Presión sistólica no-invasiva (mmHg)	C	126 \pm 7	118 \pm 7	132 \pm 17	111 \pm 8	119 \pm 17	119 \pm 18	122 \pm 11	115 \pm 14	-
	B	135 \pm 23	148 \pm 20	185 \pm 37*	179 \pm 28*	157 \pm 15*	159 \pm 24*	133 \pm 22	124 \pm 7	122 \pm 9
	M	132 \pm 14	171 \pm 40	195 \pm 27*	186 \pm 25*	168 \pm 18*	157 \pm 16*	152 \pm 18*	124 \pm 28	123 \pm 27
	A	129 \pm 23	186 \pm 47*	210 \pm 34*	180 \pm 30*	179 \pm 26*	161 \pm 28*	164 \pm 8*	146 \pm 14*	146 \pm 20
Presión media no-invasiva (mmHg)	C	95 \pm 8	92 \pm 12	103 \pm 17	84 \pm 9	89 \pm 8	90 \pm 8	90 \pm 6	86 \pm 11	-
	B	103 \pm 19	121 \pm 19	161 \pm 22*	147 \pm 17*	131 \pm 13*	129 \pm 20*	107 \pm 23	97 \pm 10	101 \pm 9
	M	103 \pm 16	155 \pm 25*	158 \pm 19*	154 \pm 20*	144 \pm 16*	134 \pm 13*	132 \pm 19*	102 \pm 35	100 \pm 35
	A	104 \pm 21	155 \pm 44*	175 \pm 24*	150 \pm 19*	151 \pm 22*	138 \pm 23*	141 \pm 9*	120 \pm 12	116 \pm 13
Presión diastólica no-invasiva (mmHg)	C	72 \pm 11	70 \pm 19	83 \pm 28	60 \pm 11	63 \pm 13	68 \pm 8	64 \pm 9	60 \pm 14	-
	B	77 \pm 14	110 \pm 18	145 \pm 25*	132 \pm 16*	115 \pm 13*	106 \pm 24*	90 \pm 28	76 \pm 16	77 \pm 14
	M	78 \pm 23	137 \pm 26*	134 \pm 19*	134 \pm 22*	124 \pm 14*	119 \pm 14*	118 \pm 21*	89 \pm 35	87 \pm 35
	A	85 \pm 23	134 \pm 49*	154 \pm 21*	129 \pm 16*	135 \pm 24*	121 \pm 21*	124 \pm 11*	101 \pm 14*	93 \pm 8

La presión arterial sistólica aumentó con todas las dosis administradas ($p < 0,05$) con un pico máximo inicial a los 5 minutos con la dosis alta y media y a los 10 minutos con la dosis baja. El efecto de hipertensión inicial se prolongó de forma decreciente durante 85 minutos con la dosis alta, 35 minutos con la media y 10 minutos con la baja, donde se alcanzan los valores basales (gráfico 4).

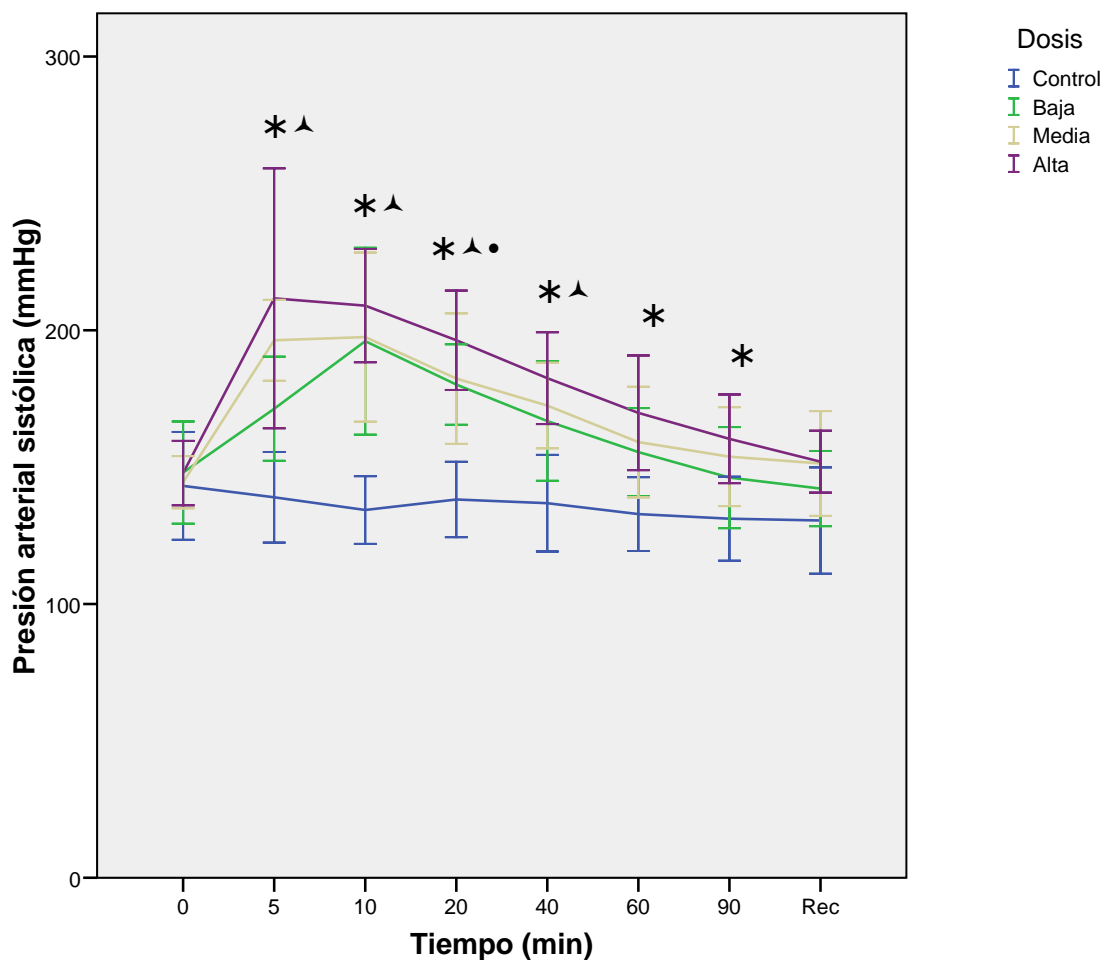


Gráfico 4. Presión arterial sistólica (mmHg), de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos * ▲ • indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

La presión arterial media aumentó con todas las dosis ($p < 0,05$) con un pico máximo inicial a los 10 minutos. La duración de este aumento fue de 85 minutos con la dosis media y alta y de 30 minutos con la dosis baja (gráfico 5).

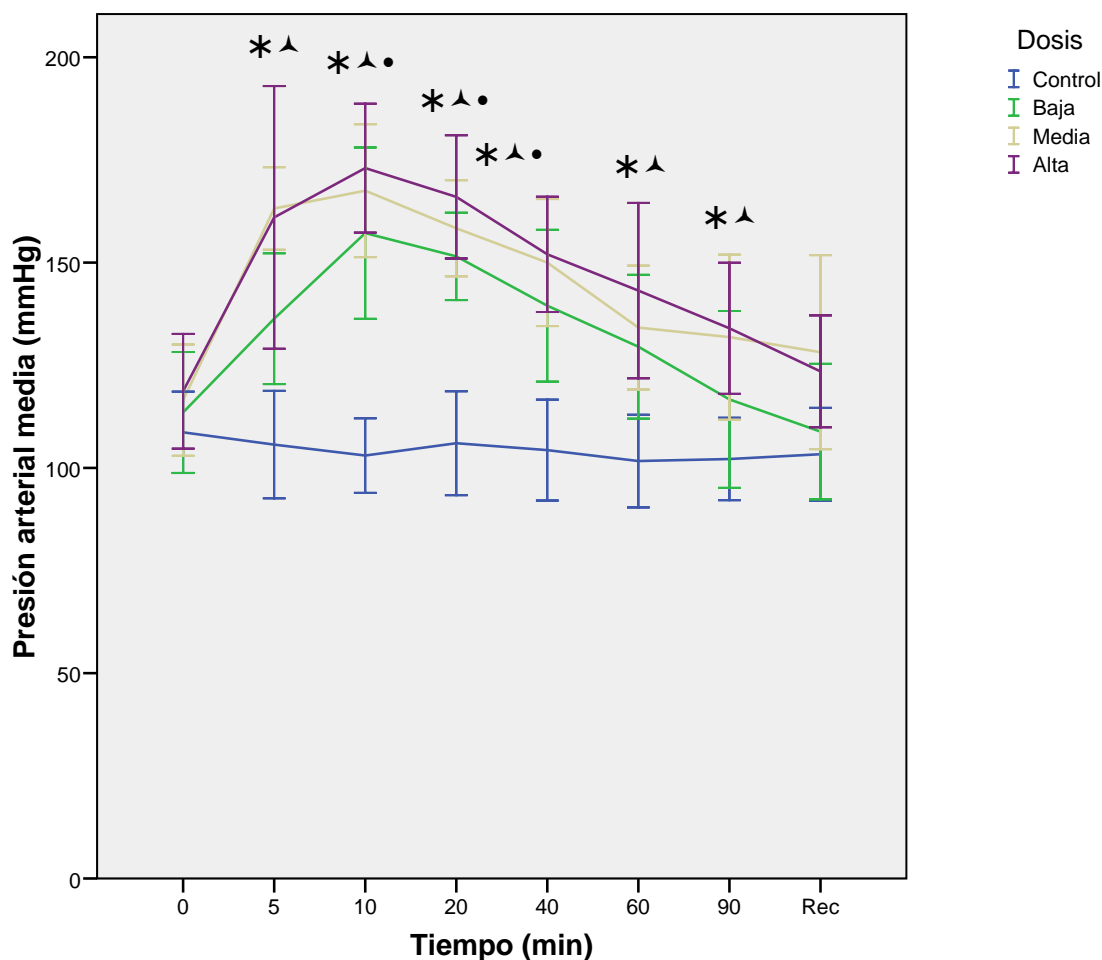


Gráfico 5. Presión arterial media (mmHg), de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos * ▲ • indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

De forma similar a la presión arterial media, la presión arterial diastólica aumentó con todas las dosis ($p < 0,05$) con un pico máximo a los 10 minutos. La duración de este aumento fue de 55 minutos con la dosis media y alta y de 50 minutos con la dosis baja (gráfico 6).

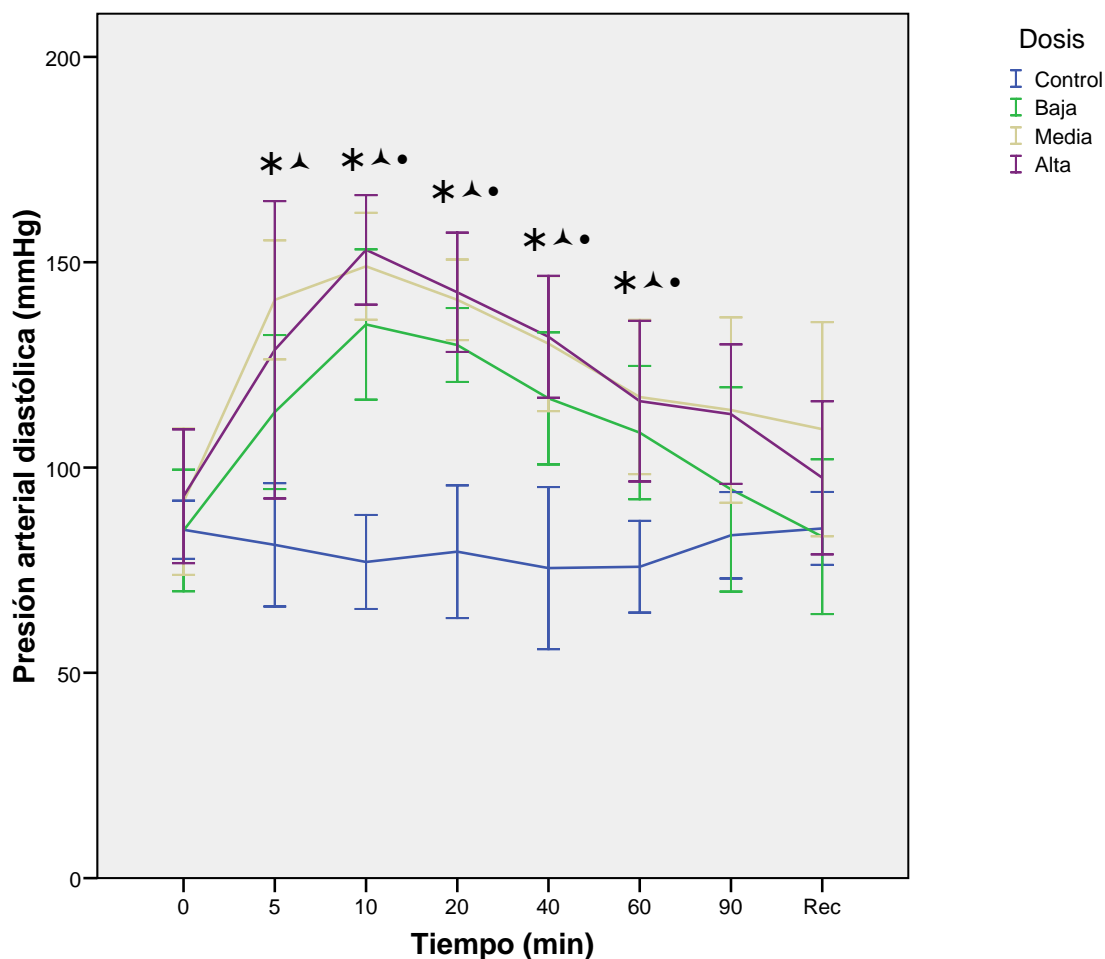


Gráfico 6. Presión arterial diastólica (mmHg), de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos *▲• indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Frecuencia respiratoria

Se observó un incremento de la frecuencia respiratoria con las dosis media y alta siendo máxima entre los 10 y 20 minutos posteriores a su administración ($p < 0,05$ control frente dosis alta y media, respectivamente) seguida de una disminución respecto al grupo control con todas las dosis a partir del minuto 20, sin relevancia estadística. De todas formas, a los 40 minutos para la dosis baja y a los 60 minutos para la dosis alta y media la frecuencia respiratoria disminuyó por debajo de los valores basales (gráfico 7).

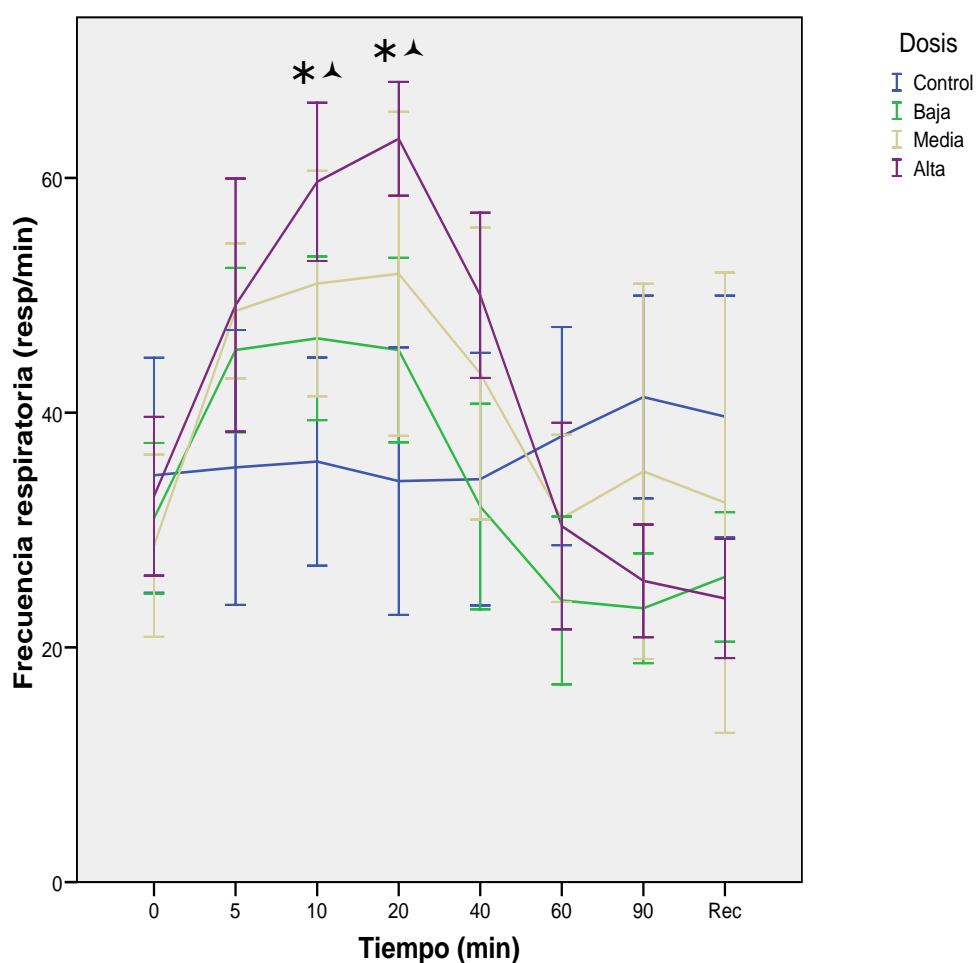


Gráfico 7. Frecuencia respiratoria, de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos * ^ • indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Saturación de oxígeno

La saturación de oxígeno se midió mediante el análisis de la sangre arterial y mediante pulsioximetría y la comparación de los resultados reveló diferencias significativas ($p<0,01$) entre los dos métodos con una correlación de 0,6 (tabla 5).

Tabla 5. Saturación de oxígeno medida por método invasivo (gasometría) y no invasivo (pulsioximetría), en 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE.

Tiempos	Pulsioximetría (%)				Gasometría (%)			
	C	B	M	A	C	B	M	A
0	96,2 \pm 1,7	97,0 \pm 0,9	97,0 \pm 1,5	95,5 \pm 3,9	96,6 \pm 0,8	97,2 \pm 0,7	96,8 \pm 0,7	96,3 \pm 2,1
5	96,3 \pm 2,1	76,8 \pm 2,5	74,2 \pm 6,1	79,7 \pm 4,9				
10	96,7 \pm 2,7	78,5 \pm 2,7	72,8 \pm 3,2	75,3 \pm 7,1	96,2 \pm 1,2	78,2 \pm 13,4	71,0 \pm 7,8	67,3 \pm 7,1
20	98,0 \pm 2,1	79,3 \pm 5,7	76,7 \pm 4,1	74,2 \pm 6,2				
40	97,8 \pm 1,6	84,0 \pm 5,9	79,0 \pm 7,5	81,0 \pm 4,6	96,9 \pm 0,7	93,2 \pm 2,3	92,8 \pm 3,9	91,9 \pm 3,0
60	95,8 \pm 2,3	91,3 \pm 7,5	85,0 \pm 7,5	83,3 \pm 9,0	96,5 \pm 1,6	96,4 \pm 1,2	96,1 \pm 0,6	92,6 \pm 4,1
90	96,8 \pm 1,2	94,8 \pm 4,4	86,3 \pm 10,2	87,3 \pm 5,7				
120	97,5 \pm 1,4	96,0 \pm 2,4	87,7 \pm 14,6	89,0 \pm 7,2	96,0 \pm 0,7			
Rec		96,2 \pm 2,5	90,2 \pm 14,5	91,0 \pm 10,5		96,5 \pm 1,4	95,1 \pm 3,6	94,1 \pm 3,7

La saturación de oxígeno medida en la sangre arterial mediante gasometría, bajó a valores menores del 80% con todos los grupos al minuto 10 ($p<0,05$), y se recuperó a los 40 minutos sin diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de dosis baja y media (gráfico 8). La dosis alta provocó una importante reducción de la saturación de oxígeno hasta los 40 y 60 minutos aunque en estos tiempos la saturación fue superior al 90%.

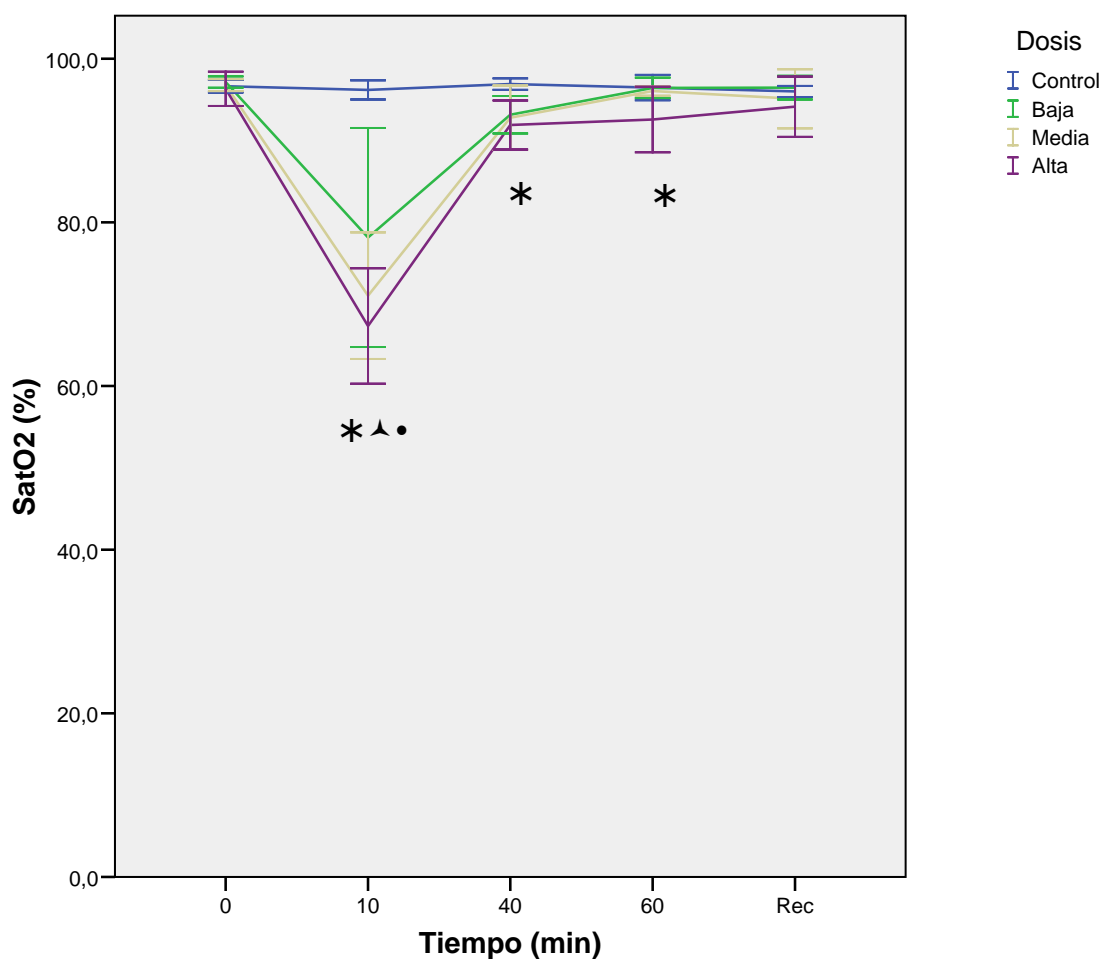


Gráfico 8. Saturación de oxígeno medida mediante gasometría de una muestra arterial extraída, de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos * \wedge • indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Niveles de dióxido de carbono

La PaCO₂ aumentó significativamente entre el minuto 10 y 40 con todas las dosis y hasta el minuto 60 con la dosis alta ($p < 0,05$) (gráfico 9).

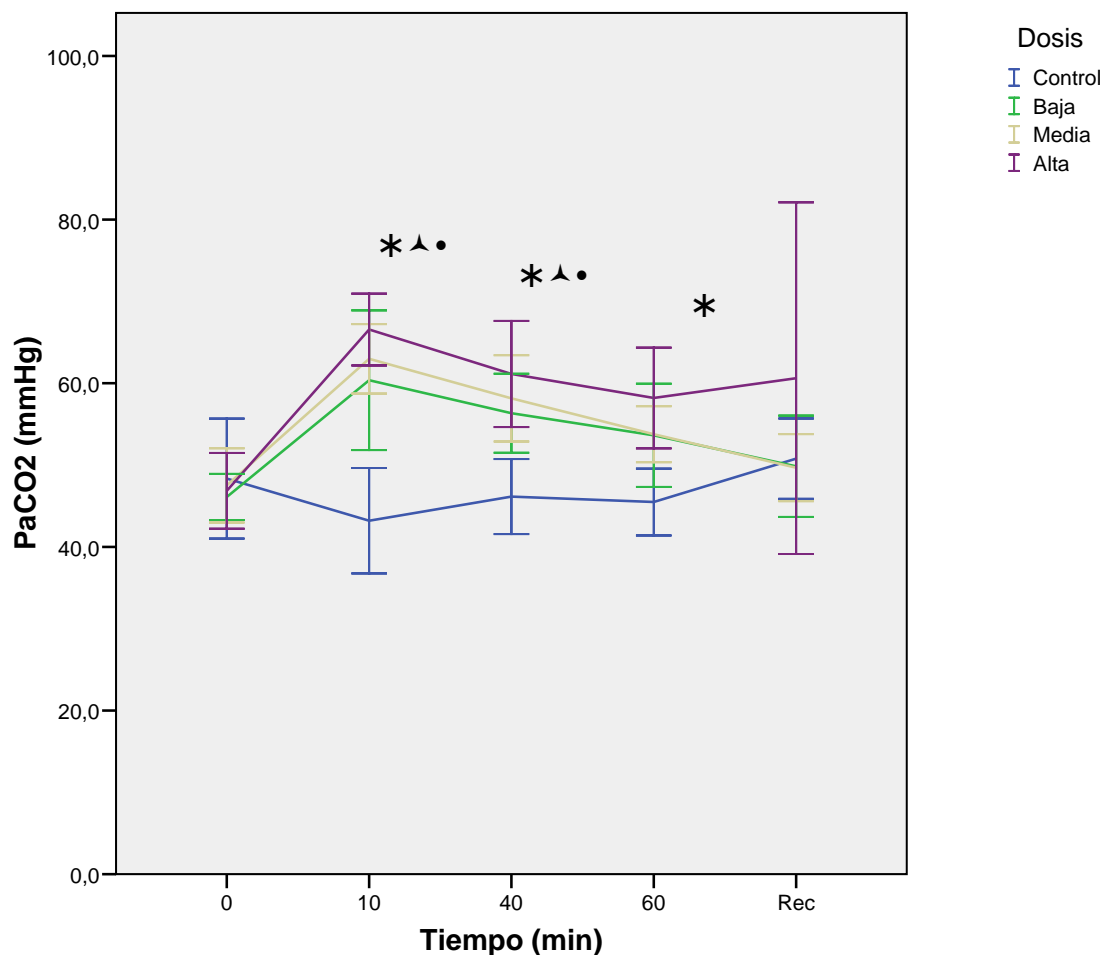


Gráfico 9. **Presión parcial de dióxido de carbono** medida mediante gasometría de una muestra arterial extraída, de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos *▲• indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

pH

El pH disminuyó a los 10 minutos con las tres dosis y se mantuvo bajo hasta el minuto 40 con la dosis alta ($p < 0,05$). A partir del minuto 40 se notó una recuperación del pH que llegó a alcanzar los valores basales a partir del minuto 60, sin presentar diferencias significativas en ningún grupo de dosis (gráfico 10).

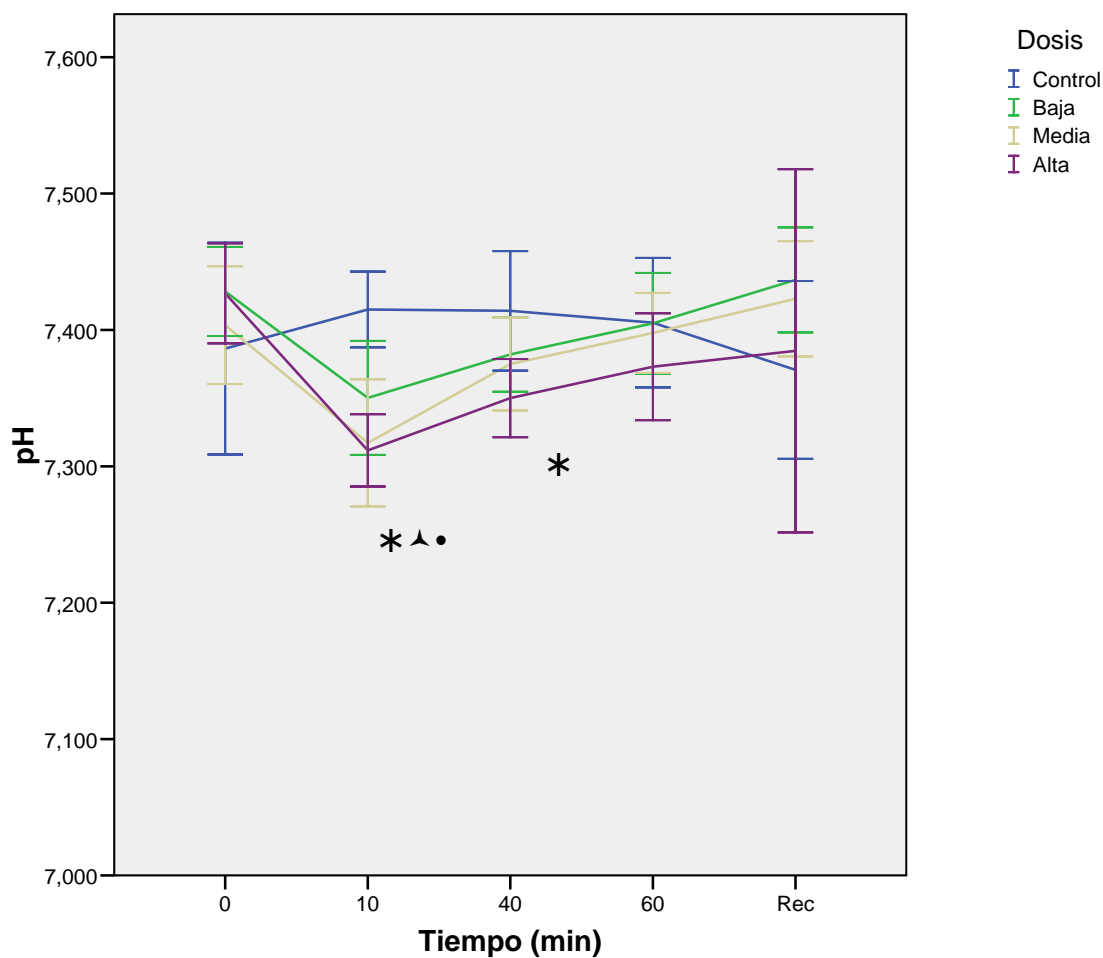


Gráfico 10. pH medido mediante gasometría de una muestra arterial extraída de 6 terneros basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos *▲• indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Bicarbonato

Se observó un aumento de la concentración de bicarbonato entre el minuto 10 y 60 con la dosis baja y alta y entre el minuto 40 y 60 con la dosis media ($p < 0,05$). En el momento de recuperación de los animales el valor de bicarbonato volvió hacia las concentraciones basales sin presentar diferencias significativas (gráfico 11).

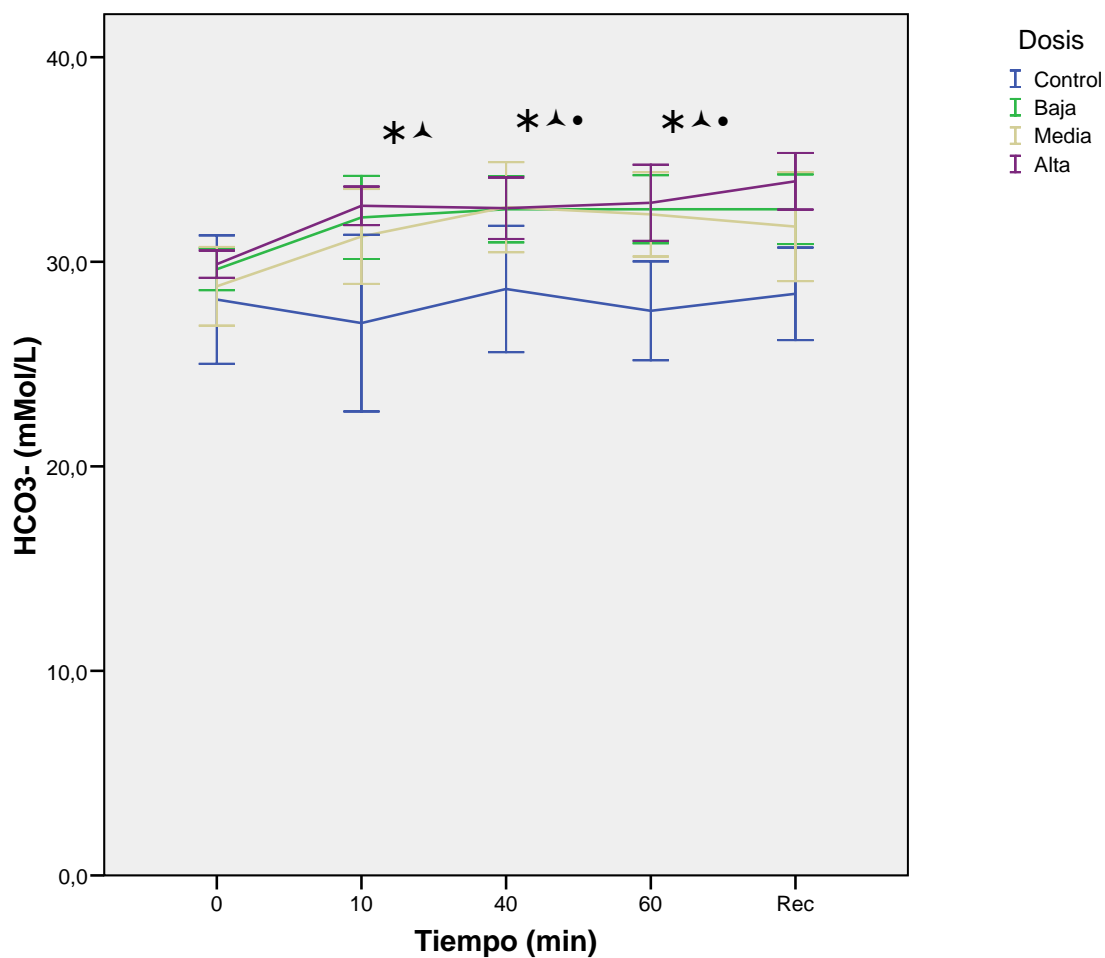


Gráfico 11. Bicarbonato medido mediante gasometría de una muestra arterial extraída, de 6 terneros, basal (minuto 0) y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. Los símbolos *▲• indican las diferencias significativas entre la dosis alta, media y baja, respectivamente y el grupo control para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Otros parámetros de la gasometría arterial se incluyen en la tabla 6.

Tabla 6. Parámetros de la gasometría arterial de 6 terneros en el minuto 0 y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE

* indica diferencias significativas entre las dosis alta, media y baja, y el grupo control, para un tiempo determinado ($p < 0,05$).

Parámetros	Grupos	Tiempo (min)				
		0	10	40	60	Rec
TCO₂ (mM)	C	29,5 \pm 3,2	28,2 \pm 4,5	29,9 \pm 3,2	28,9 \pm 2,5	29,9 \pm 2,2
	B	30,9 \pm 1,0	33,9 \pm 2,2*	34,2 \pm 1,7*	34,1 \pm 1,8	34,0 \pm 1,9
	M	30,1 \pm 2,0	33,0 \pm 2,3*	33,9 \pm 2,8	33,9 \pm 2,2*	33,1 \pm 2,7
	A	31,2 \pm 0,8	34,5 \pm 1,1*	34,4 \pm 1,7*	34,6 \pm 2,0*	35,8 \pm 1,3
Beb (mM)	C	3,0 \pm 3,8	2,8 \pm 3,7	4,1 \pm 3,0	3,1 \pm 2,6	2,9 \pm 3,0
	B	5,1 \pm 1,5	5,3 \pm 1,4	6,2 \pm 1,4	6,8 \pm 1,3*	7,6 \pm 1,1
	M	3,9 \pm 2,0	3,8 \pm 2,6	5,9 \pm 2,2	6,4 \pm 1,9*	6,4 \pm 2,7
	A	5,3 \pm 0,6	4,9 \pm 1,1	5,6 \pm 0,6	6,3 \pm 1,6	7,3 \pm 3,5
Beecf (mM)	C	139,2 \pm 2,7	139,9 \pm 3,6	138,9 \pm 4,0	140,4 \pm 2,2	138,9 \pm 3,3
	B	139,8 \pm 2,2	140,6 \pm 1,8	140,5 \pm 1,3	141,2 \pm 2,3*	141,4 \pm 2,4
	M	139,9 \pm 1,5	140,0 \pm 2,3	140,7 \pm 2,5	140,4 \pm 1,8*	140,4 \pm 3,5
	A	141,4 \pm 3,0	140,2 \pm 2,9	139,3 \pm 2,7	140,1 \pm 2,1*	139,7 \pm 2,1
pO₂ (mmHg)	C	99,9 \pm 13,3	94,5 \pm 16,4	101,6 \pm 11,5	100,8 \pm 16,9	95,2 \pm 8,9
	B	102,2 \pm 9,8	54,0 \pm 13,3*	75,5 \pm 10,8*	95,2 \pm 10,3	94,1 \pm 13,5
	M	99,6 \pm 10,0	46,8 \pm 5,2*	75,0 \pm 12,3*	89,4 \pm 7,8	86,9 \pm 15,0
	A	98,6 \pm 21,3	43,3 \pm 5,4*	74,4 \pm 7,8*	77,8 \pm 16,8*	85,8 \pm 23,7
Hb (g/dL)	C	8,0 \pm 0,8	7,3 \pm 1,3	7,8 \pm 0,5	7,4 \pm 1,4	7,5 \pm 0,7
	B	7,6 \pm 0,8	8,2 \pm 1,3	8,4 \pm 0,6	8,2 \pm 0,7	8,0 \pm 0,4
	M	7,8 \pm 0,6	8,6 \pm 0,9	8,6 \pm 0,9	8,1 \pm 0,9	8,0 \pm 1,3
	A	8,1 \pm 0,7	8,9 \pm 0,4	8,9 \pm 0,4*	8,8 \pm 0,3	8,4 \pm 0,7

Temperatura y analítica sanguínea

La temperatura (tabla 3), hemograma, urea y creatinina (tabla 7) y las concentraciones de electrolitos séricos (tabla 8) no variaron tras la administración de cualquiera de las dosis de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina.

Tabla 7. Parámetros sanguíneos de muestras obtenidas de 6 terneros en el minuto 0 y en el momento de la recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE. No existen diferencias significativas entre las diferentes dosis.

Parámetros	Tiempo	Grupos			
		Control	Baja	Media	Alta
Conc.corp. Med. Hemog. (g/100ml)	0	36,0 \pm 3,1	34,3 \pm 3,0	36,2 \pm 2,7	34,1 \pm 2,8
	Rec	36,1 \pm 3,3	34,1 \pm 2,9	36,2 \pm 3,0	34,6 \pm 2,8
Neutrófilos (mil/mm ³)	0	0,3 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1
	Rec	0,4 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1
Eosinófilos (mil/mm ³)	0	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
	Rec	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
Basófilos (mil/mm ³)	0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
	Rec	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Linfocitos (mil/mm ³)	0	0,6 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1
	Rec	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1
Monocitos (mil/mm ³)	0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
	Rec	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Hematíes (millón/mm ³)	0	7,6 \pm 0,7	7,3 \pm 0,5	7,7 \pm 0,8	6,6 \pm 2,2
	Rec	7,6 \pm 1,0	6,7 \pm 3,0	7,8 \pm 1,3	7,0 \pm 2,7
Hematocrito (%)	0	26,8 \pm 0,0	27,7 \pm 0,0	28,6 \pm 0,0	24,9 \pm 0,1
	Rec	26,7 \pm 0,0	25,3 \pm 0,1	28,8 \pm 0,0	26,2 \pm 0,1
Hemoglobina (g/100 ml)	0	9,6 \pm 0,9	9,5 \pm 0,7	10,3 \pm 0,5	8,4 \pm 2,7
	Rec	9,6 \pm 1,0	8,6 \pm 3,8	10,4 \pm 0,8	9,0 \pm 3,4
Hemoglobina cor- puscular media (pg)	0	11,2 \pm 5,6	13,0 \pm 1,3	13,6 \pm 1,4	12,9 \pm 1,4
	Rec	11,2 \pm 5,6	13,0 \pm 1,3	13,6 \pm 1,6	13,0 \pm 1,5
Leucocitos (mil/mm ³)	0	9,4 \pm 1,1	10,6 \pm 1,5	9,5 \pm 1	8,5 \pm 4,7
	Rec	10,8 \pm 1,3	9,6 \pm 4,3	9,0 \pm 3,3	8,5 \pm 5,4
Plaquetas (mil/mm ³)	0	442 \pm 164	436 \pm 184	445 \pm 71	415 \pm 213
	Rec	425 \pm 162	370 \pm 234	432 \pm 65	361 \pm 242
Creatinina (mg/100ml)	0	1,3 \pm 0,3	2,0 \pm 1,2	1,6 \pm 0,7	1,7 \pm 1,3
	Rec	1,3 \pm 0,4	1,6 \pm 0,7	8,9 \pm 18,2	1,6 \pm 1,1
Urea (mg/100ml)	0	17,3 \pm 4,1	16,3 \pm 8,3	16,0 \pm 8,9	11,3 \pm 2,6
	Rec	17,8 \pm 4,5	16,0 \pm 7,4	22,8 \pm 12,8	12,8 \pm 3,3

Tabla 8. Hematocrito e iones en sangre de 6 terneros en el minuto 0 y tras la administración de las dosis baja, media y alta de tiletamina-zolacepam, ketamina y detomidina o suero salino (Control) hasta su recuperación (Rec; 120 minutos en el caso del grupo control). Los datos se expresan como medias \pm DE, no existen diferencias significativas.

Parámetros	Grupos	Tiempo (min)				
		0	10	40	60	Rec
Hematocrito (%)	C	23,62 \pm 2,46	21,38 \pm 3,93	22,90 \pm 1,54	21,62 \pm 4,02	22,17 \pm 1,99
	B	22,42 \pm 2,22	24,15 \pm 3,66	24,80 \pm 1,90	24,15 \pm 1,99	23,48 \pm 1,31
	M	22,88 \pm 1,93	25,18 \pm 2,67	25,03 \pm 2,89	23,72 \pm 2,50	23,43 \pm 3,98
	A	23,17 \pm 2,02	26,35 \pm 1,27	26,25 \pm 1,38	25,77 \pm 0,83	24,80 \pm 2,01
Sodio (mEq/L)	C	139,2 \pm 2,7	139,9 \pm 3,6	138,9 \pm 4,0	140,4 \pm 2,2	138,9 \pm 3,3
	B	139,8 \pm 2,2	140,6 \pm 1,8	140,5 \pm 1,3	141,2 \pm 2,3	141,4 \pm 2,4
	M	139,9 \pm 1,5	140,0 \pm 2,3	140,7 \pm 2,5	140,4 \pm 1,8	140,4 \pm 3,5
	A	141,4 \pm 3,0	140,2 \pm 2,9	139,3 \pm 2,7	140,1 \pm 2,1	139,7 \pm 2,1
Potasio (mMol/L)	C	3,8 \pm 0,5	3,6 \pm 0,6	3,8 \pm 0,4	3,8 \pm 0,5	4,0 \pm 0,3
	B	3,7 \pm 0,1	4,1 \pm 0,1	3,9 \pm 0,3	3,9 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3
	M	3,8 \pm 0,3	4,2 \pm 0,4	4,1 \pm 0,4	3,9 \pm 0,5	3,9 \pm 0,5
	A	3,7 \pm 0,1	4,1 \pm 0,1	3,9 \pm 0,4	3,9 \pm 0,3	4,0 \pm 0,8
Calcio (mEq/L)	C	1,3 \pm 0,2	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,2 \pm 0,3	1,3 \pm 0,1
	B	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1
	M	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1
	A	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1

B. Estudio observacional en ganado extensivo

Sujetos de estudio

Se han incluido en el estudio un total de 53 animales provenientes de 8 ganaderías, (50 machos y 3 hembras), desde los 5 días hasta los 15 años de edad con una edad media de $3,1 \pm 3,1$ años y un peso medio de 335 ± 156 kg (rango: 35 - 650 kg). De estos, 42 animales pertenecían a la raza de Lidia y 11 eran Berrendos en Colorado. A estos animales se les administró la combinación anestésica por los siguientes motivos: tratamientos oftalmológicos (n=31), orquiectomías (n=11), otras cirugías (n=9), traslados de finca (n=1), diagnóstico de cojera (n=1). La mayoría de los procedimientos fueron de duración inferior a 1 h, pudiendo considerarse relativamente poco invasivos o dolorosos. En tres casos (dos herniorrafias abdominales y una cura y limpieza de un absceso) se tuvo que repetir la dosis de la combinación para prolongar el tiempo anestésico.

Administración de la combinación anestésica

La dosis media de la combinación anestésica, calculada en base a la estimación del peso fue de $1,07 \pm 0,13$ ml/100 kg. Los animales que recibieron una dosis adicional de la combinación anestésica recibieron la mitad de la dosis inicial por vía intramuscular 42 ± 3 minutos. Solo en uno de los casos fue necesario administrar dosis adicionales (tres ocasiones adicional, total 13,3 mL) por requerimientos del procedimiento.

El método de administración fue diferente según la distancia, material e instalaciones disponibles: se utilizó la cerbatana en la mayoría de los casos (39), jeringa en los animales que pudieron entrar en la manga (11) y jeringa de garrocha en 3 toros que se habían encerrado en los chiqueros.

La combinación fue administrada en la zona posterior del muslo (nalga n=21), en la grupa (n=18), en el lomo (n=6), en el cuello (n=4) y accidentalmente al lado de la cola (n=1), en la espalda (n=1), en el costillar (n=1) y en la cabeza (n=1).

Tiempos anestésicos y de recuperación

Los tiempos anestésicos registrados desde el momento de la administración de la combinación anestésica (minuto 0) se representan en el siguiente gráfico (gráfico 12). En la duración de la anestesia se han incluido los animales que recibieron dosis adicionales y cuya duración media fue de $91,7 \pm 28,0$ minutos (n=3) frente a una duración media de $19,5 \pm 8,1$ minutos en los animales que recibieron una única dosis de la combinación anestésica (n=50).

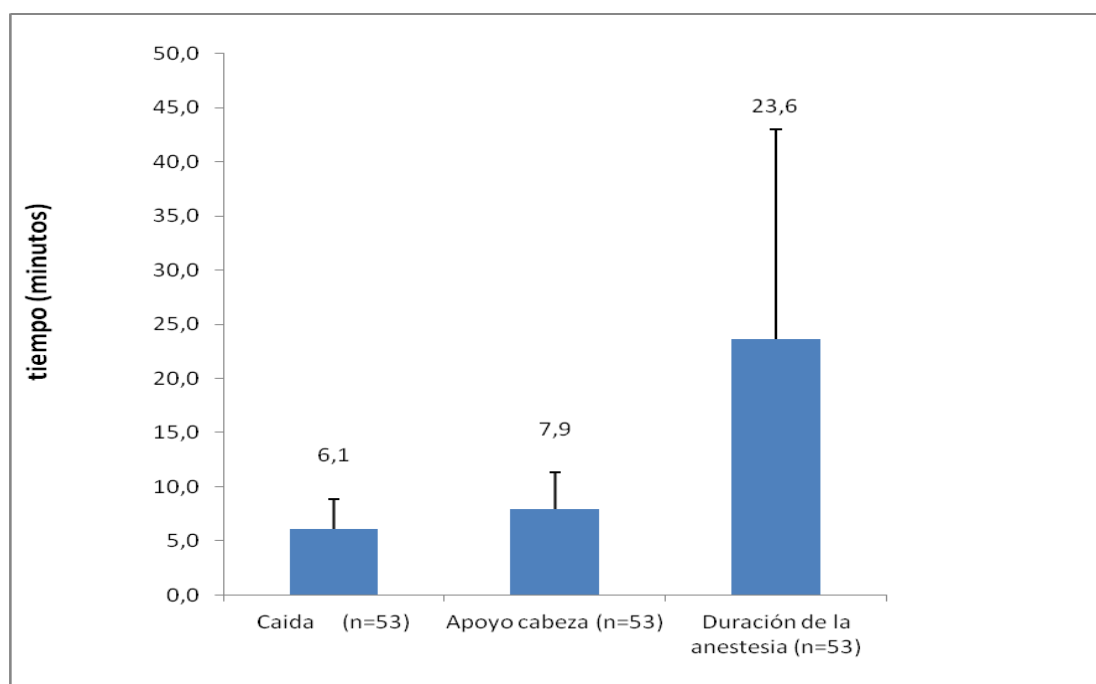


Gráfico 12. Tiempos de caída, apoyo de la cabeza en el suelo y duración de la anestesia tras la administración de la combinación anestésica TZDK en 53 animales. Los datos se expresan como media \pm DE.

No se observó una relación entre el tiempo de caída de los animales y la ganadería de procedencia, edad, sexo, peso, volumen de TZKD, modo o zona de administración.

Durante la caída de los animales, 25 se posicionaron en decúbito esternal y 26 en decúbito lateral, de los cuales 19 apoyaron la cabeza en el suelo en el momento de la caída. Según el tratamiento o la cirugía programada se mantuvieron los animales en decúbito esternal, lateral o dorsal teniendo precaución con la posición de la cabeza y manteniéndola elevada para evitar posibles riesgos de regurgitación.

La dosis de atipamezol fue de $0,03 \pm 0,01$ mg/kg (equivalentes a $0,5 \pm 0,2$ ml/kg intravenoso) con una dosis de atipamezol 0,9-3,1 veces superior respecto a la de detomidina. La administración se realizó a los 24 ± 19 minutos, (rango 6-41 n=50), excepto en tres animales donde se redosificó y el tiempo transcurrido fue entre 75 y 124 minutos.

Los tiempos de recuperación de los animales se indican en el gráfico 13 donde se especifica el momento en el que el animal levanta la cabeza del suelo y el momento en que se pone de pie. El tiempo de recuperación fue independiente del volumen total de TZKD administrado, del tiempo de administración del atipamezol, o de la proporción relativa de las dosis de atipamezol y detomidina.

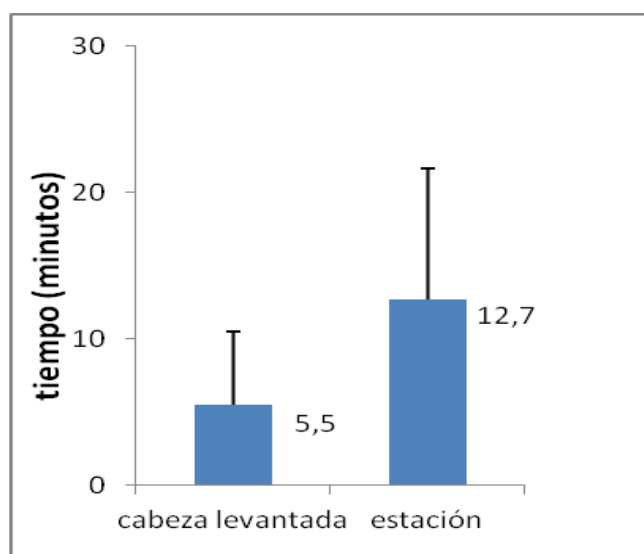


Gráfico 13. Tiempos de elevación de la cabeza y recuperación de la estación cuadrupedal, tras la administración de atipamezol en 53 animales. Los datos se expresan como medias \pm DE.

A continuación se adjuntan unas tablas que detallan todos los datos anteriormente mencionados animal por animal (tabla 9, 10 y 11).

Tabla 9. Ganadería de proveniencia, raza, sexo (Macho o Hembra), edad, peso y motivo de la anestesia de 53 animales.

Animal	N. Ganadería	Raza	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Motivo de la anestesia
1	1	Lidia	M	14	450	Traslado
2	2	Lidia	M	15	480	Oftalmología
3	2	Lidia	M	2	260	Oftalmología
4	2	Lidia	M	1	125	Oftalmología
5	2	Lidia	M	3	300	Oftalmología
6	2	Lidia	M	2	200	Oftalmología
7	2	Lidia	M	2	200	Oftalmología
8	2	Lidia	M	2	200	Oftalmología
9	3	Lidia	M	2	230	Oftalmología
10	3	Lidia	M	2	165	Oftalmología
11	3	Lidia	M	1	100	Oftalmología
12	3	Lidia	M	1	80	Oftalmología
13	3	Lidia	M	1	110	Oftalmología
14	3	Lidia	M	1	110	Oftalmología
15	3	Lidia	M	2	280	Oftalmología
16	4	Lidia	M	2	385	Oftalmología
17	4	Lidia	M	1	300	Oftalmología
18	5	Lidia	M	1	285	Oftalmología
19	5	Lidia	M	2	390	Oftalmología
20	5	Lidia	M	4	450	Cornada escápula
21	5	Lidia	M	5	490	Cojera
22	3	Lidia	M	4	500	Absceso cuello
23	3	Lidia	M	4	490	Hernia abdominal
24	6	Berrendo en colorado	M	1	350	Orquiectomía
25	6	Berrendo en colorado	M	1	400	Orquiectomía
26	6	Berrendo en colorado	M	1	350	Orquiectomía
27	6	Berrendo en colorado	M	1	400	Orquiectomía
28	6	Berrendo en colorado	M	1	450	Orquiectomía.
29	6	Berrendo en colorado	M	1	350	Orquiectomía.
30	6	Berrendo en colorado	M	1	450	Orquiectomía
31	5	Berrendo en colorado	M	5	500	Orquiectomía
32	5	Berrendo en colorado	M	3	400	Orquiectomía
33	5	Berrendo en colorado	M	5	600	Orquiectomía
34	5	Berrendo en colorado	M	5	550	Orquiectomía
35	3	Lidia	M	2	200	Oftalmología
36	4	Lidia	M	5	550	Absceso cuello
37	7	Lidia	M	5	650	Hernia abdominal
38	4	Lidia	M	1	300	Oftalmología
39	3	Lidia	M	2	250	Oftalmología
40	3	Lidia	M	2	250	Oftalmología
41	3	Lidia	M	3	320	Oftalmología
42	3	Lidia	M	2	200	Oftalmología
43	3	Lidia	M	2	200	Oftalmología
44	3	Lidia	M	0	35	Oftalmología
45	1	Lidia	M	3	500	Cornada escroto
46	1	Lidia	M	5	650	Cornadas
47	8	Lidia	H	10	400	Seroma cruz
48	2	Lidia	M	2	250	Oftalmología
49	4	Lidia	M	10	600	Oftalmología
50	1	Lidia	H	7	450	Absceso cuello
51	8	Lidia	M	2	200	Oftalmología
52	8	Lidia	M	1	180	Oftalmología
53	8	Lidia	H	2	200	Oftalmología

Tabla 10. Relación individual de procedimientos anestésicos realizados con la combinación anestésica de TZKD.

Animal	TZKD					Atipamezol				atipamezol/detomidina mg/mg	Dosis adicional TZKD		
	Modo	Vía	Zona	Volumen (mL)	mL/100 kg	Vía	Volumen (mL)	mL/100kg	(mg)		Minutos	mL	Vía
1	C	IM	cuello	5,0	1,1	IV	2,0	0,4	10	0,45			
2	C	IM	glúteo	5,0	1,0	IV	2,0	0,4	10	0,45			
3	C	IM	glúteo	2,8	1,1	IV	1,4	0,5	7	0,57			
4	C	IM	escapula	1,4	1,1	IV	0,4	0,3	2	0,32			
5	C	IM	glúteo	3,0	1,0	IV	1,2	0,4	6	0,45			
6	C	IM	glúteo	2,5	1,3	IV	2,4	1,2	12	1,09			
7	C	IM	glúteo	2,5	1,3	IV	2,4	1,2	12	1,09			
8	C	IM	glúteo	3,5	1,8	IV	2,5	1,3	12,5	0,81			
9	C	IM	glúteo	2,5	1,1	IV	1,0	0,4	5	0,45			
10	C	IM	cabeza	1,8	1,1	IV	1,6	1,0	8	1,01			
11	C	IM	glúteo	1,3	1,3	IV	0,9	0,9	4,5	0,79			
12	C	IM	cola	0,8	1,0	IV	0,6	0,8	3	0,85			
13	C	IM	lomo	1,5	1,4	IV	0,6	0,5	3	0,45			
14	C	IM	cuello	1,2	1,1	IV	0,6	0,5	3	0,57			
15	G	IM	lomo	3,0	1,1	IV	2,6	0,9	13	0,98			
16	C	IM	cuello	4,0	1,0	IV	1,8	0,5	9	0,51			
17	C	IM	glúteo	3,0	1,0	IV	1,8	0,6	9	0,68			
18	C	IM	glúteo	3,0	1,1	IV	2,0	0,7	10	0,76			
19	C	IM	glúteo	4,0	1,0	IV	2,0	0,5	10	0,57			
20	C	IM	glúteo	4,5	1,0	IV	5,4	1,2	27	1,36	40, 56, 70, 90	2,2	IM
21	C	IM	glúteo	5,0	1,0	IV	3,0	0,6	15	0,68			
22	G	IM	lomo	5,0	1,0	IV	2,0	0,4	10	0,45			
23	C	IM	grupa	5,0	1,0	IV	2,0	0,4	10	0,45	42	2,5	IM
24	J	IM	grupa	3,5	1,0	IV	1,2	0,3	6	0,39			
25	J	IM	grupa	4,5	1,1	IV	2,0	0,5	10	0,51			
26	J	IM	grupa	3,5	1,0	IV	1,4	0,4	7	0,45			

Tabla 10 (cont.). Relación individual de procedimientos anestésicos realizados con la combinación anestésica de TZKD.

Animal	TZKD					Atipamezol				atipamezol/detomidina (mg/mg)	Dosis adicional TZKD		
	Modo	Vía	Zona	Volumen (mL)	mL/100 kg	Vía	Volumen (mL)	mL/100 kg	(mg)		Minutos	mL	Vía
27	J	IM	grupa	4,0	1,0	IV	1,6	0,4	8,0	0,45			
28	J	IM	grupa	4,5	1,0	IV	1,8	0,4	9,0	0,45			
29	J	IM	grupa	3,5	1,0	IV	1,4	0,4	7,0	0,45			
30	J	IM	grupa	4,5	1,0	IV	1,8	0,4	9,0	0,45			
31	J	IM	glúteo	5,0	1,0	IV	2,5	0,5	12,5	0,57			
32	J	IM	glúteo	4,0	1,0	IV	1,8	0,5	9,0	0,51			
33	J	IM	grupa	6,0	1,0	IV	2,4	0,4	12,0	0,45			
34	J	IM	grupa	5,5	1,0	IV	2,2	0,4	11,0	0,45			
35	C	IM	lomo	2,0	1,0	IV	1,0	0,5	5,0	0,57			
36	C	IM	grupa	6,0	1,1	IM	2,4	0,4	12,0	0,45			
37	G	IM	lomo	7,0	1,1	IM/IV	5,0	0,8	25,0	0,81	46	3	IM
38	C	IM	lomo	3,0	1,0	IV	1,0	0,3	5,0	0,38			
39	C	IM	glúteo	2,7	1,1	IV	1,0	0,4	5,0	0,42			
40	C	IM	glúteo	2,5	1,0	IV	1,0	0,4	5,0	0,45			
41	C	IM	cuello	3,4	1,1	IV	1,4	0,4	7,0	0,47			
42	C	IM	glúteo	2,0	1,0	IV	0,7	0,4	3,5	0,40			
43	C	IM	glúteo	2,0	1,0	IV	0,7	0,4	3,5	0,40			
44	C	IM	glúteo	0,4	1,1	IV	0,3	0,7	1,3	0,71			
45	C	IM	grupa	5,0	1,0	IV	2,1	0,4	10,5	0,48			
46	C	IM	grupa	7,0	1,1	IV	2,0	0,3	10,0	0,32			
47	C	IM	grupa	4,0	1,0	IV	1,2	0,3	6,0	0,34			
48	C	IM	grupa	3,0	1,1	IV	1,1	0,4	5,5	0,42			
49	C	IM	grupa	7,0	1,1	IV	2,0	0,3	10,0	0,32			
50	C	IM	grupa	4,5	1,0	IV	1,6	0,4	8,0	0,40			
51	C	IM	grupa	2,0	1,0	IV	0,8	0,4	4,0	0,45			
52	C	IM	glúteo	1,7	0,9	IV	0,8	0,4	4,	0,53			
53	C	IM	costillar	2,2	1,1	IV	1,0	0,5	5,0	0,52			

Tabla 11. Tiempos anestésicos y tipo de decúbito de los 53 animales.

Animal	Tiempo (minutos)						Estación
	Caída	Decúbito	Apoyo de la cabeza	Decúbito	Administración atipamezol	Elevación de la cabeza	
1	7	E	8	E	15	40	45
2	13	L	13	L	27	30	53
3	11	L	11	L	21	23	29
4	6	L	6	L	11	28	33
5	9	E	10	L	16	22	26
6	4	E	7	L	10	18	20
7	8	E	13	L	29	33	35
8	10	E	13	L	24	26	31
9	9	E	11	L	16	18	19
10	7	L	12	L	20	28	28
11	3	L	3	L	9	18	29
12	5	L	5	L	11	16	16
13	4	L	4	L	9	17	19
14	5	L	5	L	14	27	30
15	4	E	5	L	13	15	20
16	5	E	10	L	17	18	30
17	6	L	6	L	19	20	24
18	9	E	12	L	18	21	21
19	2	E	9	L	20	22	28
20	5	L	9	L	124	129	151
21	11	E	13	L	34	36	48
22	4	L	4	L	32	34	36
23	3	E	4	L	76	79	83
24	11	E	14	L	23	36	49
25	7	E	10	L	35	42	62
26	7	L	7	L	30	33	45
27	11	E	13	L	21	30	31
28	5	L	9	L	41	43	51
29	7	E	10	L	26	27	31
30	4	E	4	L	20	22	45
31	8	E	11	L	22	24	26
32	5	L	6	L	16	21	30
33	4	L	4	L	18	19	25
34	4	L	4	L	17	27	48
35	9	L	9	L	17	19	22
36	3	L	4	L	23	35	50
37	6	L	6	L	75	83	110
38	6	L	6	L	19	24	24
39	8	L	8	L	15	21	39
40	0,3	L	0,3	L	6	25	30
41	7	L	12	L	22	22	24
42	10	L	10	L	17	18	18
43	6	E	8	L	12	20	27
44	1	L	2	L	10	15	18
45	8	E	11	L	39	40	44
46	5	E	10	L	35	38	44
47	6	E	8	L	15	20	25
48	7	E	9	L	19	20	22
49	8	E	11	L	21	23	27
50	3	L	3	L	20	27	30
51	3	E	4	L	9	14	24
52	5	E	8	L	15	22	30
53	2	E	6	L	12	19	34

Discusión

La combinación anestésica de TZKD, produce una anestesia dosis-dependiente en los terneros con una duración de la inmovilización de unos 60 minutos cuando se emplea la dosis alta de la misma. Dicha duración puede considerarse aceptable para la mayoría de los procedimientos clínicos o quirúrgicos realizados en ganado bovino. La verificación que tanto el tiempo como la acción anestésica y analgésica son adecuadas ha podido ser demostrada cuando dicha combinación fue administrada en condiciones de campo en ganado extensivo en la segunda parte del estudio, donde indujo una anestesia adecuada para la realización de todos los procedimientos propuestos.

Combinaciones y dosis

Las fenciclidinas ketamina y tiletamina combinadas con un sedante, son utilizadas comúnmente en rumiantes domésticos así como salvajes para producir inmovilización y anestesia para la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Un aspecto importante cuando se combinan fármacos es la dosis relativa de cada uno de aquellos que la componen con la finalidad de potenciar el efecto anestésico y analgésico y disminuir los efectos secundarios. La dosis de ketamina o tiletamina asociada a zolacepam es muy similar cuando ha sido combinada con un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 . Así, la dosis utilizada para producir anestesia en terneros, fue de 4-5 mg/kg de ketamina ó 4 mg/kg de tiletamina-zolacepam, combinada con xilacina a dosis de 0,1-0,2 mg/kg ^(Waterman 1981; Rings y Muir 1982; Blaze et al. 1988; Thurmon et al. 1989; Lin et al. 1991) (tabla 11).

Tabla 11. Dosis y vías de administración de combinaciones anestésicas a base de Tiletamina-Zolacepam (T-Z), Xilacina (X) y Ketamina (K) en terneros.

Raza bovina	T-Z (mg/kg)	X (mg/kg)	K (mg/kg)	Autor y año
Frisona, Charolesa y Hereford		0,2 IV	5 IV, 10 IM	Waterman, 1981
Jersey y Holstein		0,09 IM	4,4 IM	Rings, 1982
Holstein		0,1 IM	5 IM	Blaze, 1988
Holstein y Ayresshire	4 IV	0,1-0,2 IV		Thurmon, 1989
Holstein	4 IV	0,1 IV		Lin, 1991

En nuestro estudio la dosis acumulada de ketamina y tiletamina-zolacepam fue sensiblemente menor (la mitad aproximadamente) que la empleada en referencias previas con xilacina (1,9 mg/kg, dosis alta), empleando una dosis del agonista de los receptores adrenérgicos α_2 detomidina de 0,04-0,06 mg/kg. A pesar de las relativamente bajas dosis de fenciclidinas empleadas en estas combinaciones, los efectos anestésicos, son comparables con los obtenidos en el presente estudio, sugiriendo una potenciación del efecto anestésico producido por estos fármacos.

Las dosis utilizadas en ganado extensivo y en rumiantes salvajes se encuentran dentro de un rango relativamente estrecho pero se ha observado una elevada variabilidad en los efectos anestésicos observados ^(Bush et al. 1992; Wilson et al. 1993; Hoyer et al. 2003; Bradshaw et al. 2005) (tabla 12) y no todas las combinaciones de anestésicos disociativos y agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , produjeron una anestesia adecuada.

Tabla 12. Dosis de combinaciones anestésicas a base de Tiletamina-Zolacepam (T-Z), Xilacina (X), Detomidina (D), Medetomidina (M), Ketamina (K) y Diacepam (DI) en rumiantes.

Especie	Tiletamina-Zolacepam (mg/kg)	Xilacina (mg/kg)	Detomidina (µg/kg)	Medetomidina (µg/kg)	Ketamina (mg/kg)	Diacepam (mg/kg)	Autor y año
<i>Hippotragus niger</i>		0,1-0,2					Bush,1992
<i>Bos Gaurus</i>	2,7-6,7	0,04-0,23					Wilson,1993
<i>Bison athabasca</i>	1,2			60			Caulkett, 2000
<i>Bison athabasca</i>	1,5	1,5					Caulkett, 2000
<i>Bubalus bubalis</i>			0,1		3	0,1	Pawde, 2000
<i>Bison bison</i>	0,9	0,45			0,9		Hoyer,2003
<i>Bos taurus</i> (Limousine)	0,6	0,3			0,6		Hoyer,2003
<i>Bos Javanicus</i>	2,0-5,5		0,11-1,19				Bradshaw, 2005

La rápida inducción a la anestesia es un factor imprescindible en la inmovilización farmacológica de estos animales ^(Arnemo y Soli 1995) y disminuye la posibilidad de que surjan eventuales complicaciones. La inmovilización del Banteng (*Bos Javanicus*) y del bisonte indiano (*Bos gaurus*) produce en el primer caso una buena relajación muscular y un plano anestésico adecuado para la realización de cirugías menores pero en ambos casos se produjo un periodo prolongado de inducción de hasta 15 minutos. También la recuperación fue muy prolongada, con una media superior a las 3 horas para el Banteng, a pesar de haber administrado el antagonista atipamezol (0,14-0,23 mg/kg intramuscular). Este periodo de recuperación prolongado se asocia con una mayor incidencia de regurgitación ^(Wilson et al. 1993; Bradshaw et al. 2005). En el caso del bisonte indiano los animales no respondieron de la misma forma a la combinación anestésica, y en algunos casos se tuvo que repetir la dosis en varias ocasiones por lo que esta combinación podría no ser aceptable en condiciones de campo ^(Wilson et al. 1993).

Por el contrario, la combinación anestésica de tiletamina-zolacepam con medetomidina en el bisonte americano del bosque permitió una anestesia de una 1 hora de duración, con un plano anestésico satisfactorio para pequeños procedimientos y una rápida recuperación, como consecuencia de la administración de atipamezol ^(Caulkett et al. 2000).

En el ganado extensivo de raza noruega, la administración de xilacina (0,55 mg/kg) o medetomidina (0,04 mg/kg) mediante un solo dardo produjo, en la mayoría de los casos, la inmovilización con tiempos de inducción inferiores a los 15 minutos ^(Arnemo y Soli 1993). Esta diferencia en los tiempos de inducción a la sedación podría ser consecuencia de una tolerancia de los receptores adrenérgicos α_2 en el ganado extensivo, influenciado por su grado de excitación o agresividad ^(Arnemo y Soli 1993). El mecanismo por el que se produce un aumento de la tolerancia no está muy claro. Se ha observado en caballos una elevada concentración de epinefrina en plasma, indicativa de un alto nivel de estrés, que se

correlaciona con un menor efecto sedante de la detomidina^(Raekallio et al. 1992). También en otras razas de bóvidos y cérvidos se ha observado un aumento del periodo de inducción y del tiempo de caída en los animales excitados respecto a animales donde la inducción se realizó en condiciones de ausencia de estrés o excitación en un área apartada^(Bush et al. 1992). La imposibilidad de lograr una sedación óptima con los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 puede ser debida al estrés pre-existente, asociado o no a miedo o dolor, que provocan un aumento de los niveles de catecolaminas endógenas. Dicho aumento contrarresta la inhibición de la re-captación de norepinefrina provocada por los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 ^(Tranquilli et al. 2007).

Volumen

La mayoría de combinaciones anestésicas no se pueden utilizar en animales salvajes o de difícil manejo por razones prácticas debido al gran volumen que normalmente requieren^(Wilson et al. 1993; Caulkett et al. 2000; Bradshaw et al. 2005). Diversos autores describen la imposibilidad de realizar una única administración del volumen necesario de combinación anestésica, obligando al disparo de varios dardos y dificultando su empleo en condiciones de campo. La dosis empleada en el estudio observacional en ganado extensivo fue de 1 mL por cada 100 kg de modo que se pudo utilizar un único dardo de 5 mL para toros de hasta 500 kg. El volumen de anestésico ha sido una gran limitación y ha condicionado la elección de los fármacos y de las dosis, impidiendo plantearse la utilización de presentaciones comerciales. En nuestro estudio se ha optado por combinar ketamina y tiletamina para poder diluir el liofilizado de tiletamina-zolacepam en una solución de ketamina al 10%. De esta forma se reduce el volumen total, manteniendo la dosis necesaria de fenciclidinas. Otra alternativa sería el empleo exclusivo de tiletamina-zolacepam a concentraciones mayores mediante el empleo de un único vial de diluyente

combinado con dos viales de liofilizado de tiletamina-zolacepam. Una de las razones por las que no se ha estudiado dicha alternativa es porque supone un importante incremento de precio y normalmente no se anestesian animales de más de 500 kg, en cuyo caso se pueden plantear dosis adicionales de menor volumen.

Ayuno

En el estudio en terneros se mantuvo un ayuno de sólidos de 24 horas, sin privación de agua antes de la administración de la combinación anestésica. Dicho ayuno normalmente no es posible mantenerlo cuando se maneja ganado extensivo. El ayuno de sólidos no parece haber influido en la aparición de efectos colaterales como la regurgitación o el timpanismo, frecuentemente descritos en rumiantes (Carrol et al., 1998). Tampoco se observaron dichos efectos en el estudio observacional en ganado extensivo, donde las condiciones de campo no permitían programar ningún tipo de ayuno. Sí se ha observado un aumento de producción de saliva, normal en rumiantes después de la administración de la mayor parte de fármacos anestésicos (Fish et al., 2009). En ningún caso la sialorrea ha sido profusa y no ha causado un acumulo de saliva en cavidad oral que pudiera requerir la intubación endotraqueal del animal o una aspiración de las secreción salivares para proteger las vías aéreas. No se han utilizado fármacos anticolinérgicos porque la dosis necesaria para inhibir la salivación es alta y podría comprometer la funcionalidad cardiovascular mientras que dosis bajas solo aumentan la viscosidad de la saliva por disminución de su componente acuosa (Valverde y Doherty 2008). Además los parasimpaticolíticos, por su efecto de disminución de la motilidad gastrointestinal, podrían favorecer la aparición del timpanismo (Tranquilli et al. 2007).

Efectos anestésicos

El estudio en terneros y el estudio observacional en ganado extensivo demuestran una elevada coherencia en los efectos anestésicos de la combinación TZKD. Es probable que las diferencias observadas en la respuesta de los animales a la combinación anestésica en el estudio observacional en ganado extensivo se deban a problemas derivados de la administración del fármaco por métodos no convencionales y en animales de difícil manejo, o a errores en la estimación del peso, ya que este no puede ser determinado con antelación sino mediante una estimación visual de la conformación y tamaño del animal.

Teniendo en cuenta que en el estudio observacional en ganado extensivo se utilizó la dosis baja del estudio experimental, la media de los tiempos de inducción, de alrededor de 6 minutos, fue similar considerando que la combinación fue administrada a razas y edades diferentes, y en condiciones muy distintas. Los terneros fueron inducidos a la anestesia sin evidente estrés, gracias a que fueron sometidos a una fase de acostumbramiento a la manga. Ello facilitó la administración de la mezcla mediante jeringa, evitando problemas o errores de dosificación. Por el contrario, la mayoría de los animales del estudio observacional en ganado extensivo recibieron la anestesia bajo condiciones de estrés y en algunos casos después de un periodo de actividad muscular, normalmente inducida por la carrera antes de la administración del dardo. El tiempo de inducción de la anestesia en el estudio observacional en ganado extensivo resultó ser independiente de la forma de administración de la combinación anestésica (método y zona de administración). Este tiempo fue comparable al observado en estudios similares en bovinos de diferentes razas, donde el tiempo de inducción fue de 6-9 minutos ^(Hoyer et al. 2003). En otro estudio donde se empleó el bisonte americano del bosque (medetomidina, tiletamina y zolacepam) ^(Caulkett et al. 2000) o el banteng (detomidina, tiletamina y zolacepam), el tiempo de inducción fue de 7,5 minutos. En algunos casos dicho tiempo

superó los 10 minutos ^(Bradshaw et al. 2005). Se considera que el tiempo ideal de inducción debe ser inferior a los 10 minutos para evitar complicaciones derivadas de la miopatía de captura ^(Wilson et al. 1993) así como para permitir el uso de estas combinaciones en condiciones de campo ^(Bradshaw et al. 2005).

En el estudio observacional no es posible comparar la duración de la anestesia dado que se empleó un antagonista por necesidades clínicas. Aun así, y considerando que en la mayoría de los casos se administró el antagonista en un tiempo inferior a los 30 minutos, excepto en 6 animales donde dicha administración se produjo entre los 30 y 40 minutos, sugiere que la duración del efecto de la combinación anestésica fue de al menos ese tiempo. Más aún, los animales que necesitaron una anestesia más prolongada recibieron la primera dosis adicional a partir de los 40 minutos. Con ello podemos deducir que la duración anestésica en condiciones de campo podría ser mayor que la duración observada en el estudio experimental (30 ± 8 minutos). Todo ello sugiere que las diferencias entre los dos grupos de animales de ambos estudios (raza, edad, manejo) no influyeron de forma determinante en los tiempos anestésicos. Tampoco hubo diferencia en las respuestas entre razas, toros bravos y berrendos en colorado, empleadas en este estudio.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta algunas limitaciones derivadas de la metodología de estudio empleada en ambos estudios. En primer lugar en el estudio observacional en ganado extensivo la analgesia se valoró mediante la prueba del pinchazo y un estímulo eléctrico en lugar del estímulo quirúrgico. Sin embargo el estímulo eléctrico se ha utilizado para verificar la eficacia de analgésicos de acción central ^(Wilson et al. 1993) y para evaluar cuantitativamente la anestesia y analgesia quirúrgicas ^(Le Bars et al. 2001). El estímulo eléctrico produjo una respuesta más coherente y aunque los resultados de este estudio presentaron

una correlación de los dos estímulos nociceptivos, se encontró que el estímulo eléctrico fue más sensible para detectar un efecto analgésico persistente. El aumento gradual del estímulo eléctrico produce una respuesta progresiva que proporciona una información cuantitativa sobre el efecto analgésico de la combinación anestésica. En base a ello puede considerarse que las dosis utilizadas son adecuadas a la mayoría de procedimientos efectuados en los toros en condiciones de campo. En estas circunstancias es aconsejable considerar la posibilidad de realizar una anestesia locorregional adicional en el caso que esta se requiera. Este criterio ha sido corroborado en el estudio observacional en ganado extensivo y aun teniendo en cuenta que puede haber diferencias en las respuestas de animales en extensivo, el grado de analgesia ha permitido realizar las cirugías sin evidencia de dolor por parte del animal. En varios casos, se ha procedido a realizar infiltraciones con anestésico local en la zona de incisión como en el caso de hernias, orquiectomías o procedimientos oftalmológicos, lo que permite mejorar la analgesia.

En el estudio observacional en ganado extensivo no se incluyeron aquellos animales que por un motivo u otro no respondieron adecuadamente a la administración de la combinación anestésica, es decir no se observó el efecto esperado, normalmente ausencia de decúbito en los primeros 10 minutos. El registro de los animales excluidos no se realizó aunque hubiera proporcionado una información relevante relativa al porcentaje de fallos en la administración de la combinación anestésica. Aunque no es un dato registrado, consideramos que el número de animales excluidos no supera el 10% de todos los animales anestesiados. Además, el error probablemente no se debe al empleo de la combinación anestésica sino al método de administración de los fármacos, lo que no fue objetivo de estudio en este trabajo. Los errores más frecuentes en la administración de los fármacos incluyen un fallo en el disparo, normalmente por la inexperiencia del tirador, problemas con el dardo, como la obstrucción de la aguja, presión insuficiente en el

mismo, o su rotura^(Zbinden et al. 1994; Hayashida et al. 2003). Por ello, una cuidadosa preparación y comprobación de los dardos es un paso esencial antes de cada disparo. Por último hay que considerar que la inyección en tejidos tales como el espacio subcutáneo, tendones u otros tejidos con escasa vascularización puede causar una absorción más lenta y se ha descrito el uso de hialuronidasa para mejorar la absorción de los fármacos inyectados con dardos^(Isaza 2007). Por el contrario, los medicamentos inyectados en vasos sanguíneos o intraósea pueden tener una absorción inmediata. Este ha sido la causa más probable que produjo un tiempo de inducción de 20 segundos en un ternero de 200 kg tras el disparo del dardo.

Efectos adversos

Los efectos adversos producidos con la combinación anestésica TZKD, son parecidos a los observados en otras combinaciones farmacológicas similares^(Kock 1992). El efecto secundario más severo observado en este estudio fue la depresión respiratoria con consecuente hipoxemia y hipercarbia. Esto probablemente se debió a una marcada reducción del volumen corriente que sigue a un aumento de la frecuencia respiratoria 5 minutos después del tratamiento^(Waterman 1981; Blaze et al. 1988; Wilson et al. 1993; Caulkett et al. 2000; Bradshaw et al. 2005; Hofkes et al. 2005). La frecuencia respiratoria, después de un aumento inicial, disminuye por debajo de los valores basales, probablemente por efecto agonista sobre los receptores adrenérgicos α_2 ^(Thurmon et al. 1989; Lin y Riddell 2003). La bradipnea es debida a una acción específica depresora del receptor agonista α_2 sobre áreas respiratorias centrales del cerebro^(Picavet et al. 2007). La hipoxemia es frecuente en los rumiantes anestesiados con combinaciones anestésicas a base de agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 ^(Rings y Muir 1982; Ko y McGrath 1995), aunque la ketamina o la tiletamina pueden amplificar este efecto^(Caulkett et al. 2000). Otros factores que pueden influir en la presencia de hipoxemia, incluyen el posicionamiento de los terneros en decúbito lateral que se asocia a timpanismo

ruminal. El decúbito esternal reduce el efecto compresivo de las vísceras sobre el pulmón y esta fue la posición de elección en nuestro estudio. La ventilación de algunas aéreas pulmonares se ve reducida en la posición de decúbito dorsal en vacas adultas^(Rings y Muir 1982; Waterman 1983; Blaze et al. 1988). El posicionamiento de los animales con una postura anti-Trendelenburg, de modo que la parte craneal de la mesa quirúrgica sea más alta, favorece la ventilación^(Watney 1986).

La posición de los toros anestesiados en la prueba de campo fue variable, teniendo en cuenta los distintos motivos de la consulta y los tratamientos. Los toros anestesiados por motivos oftalmológicos, traslados o exploración de cojeras mantuvieron, en la mayoría de los casos, una posición de decúbito esternal. Los toros operados de hernia u orquiectomía yacieron en posición de decúbito lateral, con la cabeza levantada, o en decúbito dorsal.

De todas formas, en nuestro estudio en terneros, la posición de decúbito esternal estuvo asociada a la presencia de hipoxia por lo que es aconsejable administrar oxígeno^(Meyer et al. 2010). Una saturación de oxígeno de 92% es necesaria para mantener una oxigenación mínima de los tejidos periféricos en el bovino^(Waterman 1983). Cuando los valores de saturación de oxígeno están por debajo del 85% se considera que el animal presenta hipoxemia^(Wagner et al. 1990), de modo que el momento crítico para los terneros anestesiados fue aproximadamente a los 10 minutos de la administración de los fármacos, mientras que a los 40 minutos los animales tratados con todas las dosis ya recuperaron unos niveles de saturación de oxígeno aceptables. La saturación de oxígeno se ha medido por métodos indirectos (pulsioxímetro) y directos (gasometría arterial) mostrando diferencias significativas entre ambos. Se ha corroborado que el método indirecto no siempre da lecturas fiables, sobre todo si la perfusión periférica es pobre, lo que puede producirse en animales que presentan vasoconstricción periférica como aquella producida por los agonistas de los receptores α_2 ^(Caulkett y Arnemo 2007). En el estudio observacional en

ganado extensivo no se midió la saturación de oxígeno pero si se procedió rutinariamente a la exploración de las mucosas y a la auscultación respiratoria, no observando en ningún caso alteraciones significativas.

Hemodinámicamente el efecto de la administración de los agonistas de los receptores α_2 provoca un cuadro de hipertensión seguido de hipotensión y una recuperación gradual de las presiones hasta alcanzar los valores basales. Este efecto bifásico se ha observado también en terneros anestesiados con tiletamina-zolacepam y xilacina ^(England et al. 1992) pero no se presenta cuando la xilacina se ha administrado por vía intramuscular ^(Lin et al. 1991). En nuestro estudio en terneros, como alteración hemodinámica relevante se ha observado un cuadro de hipertensión inicial que se prolongó de forma decreciente según la dosis administrada. No se ha observado el efecto bifásico esperado de los agonistas de los receptores α_2 , debido probablemente al efecto compensatorio de hipertensión de la ketamina. Durante el estudio la presión arterial ha sido monitorizada tanto mediante un método indirecto como directo. El análisis estadístico ha demostrado que existen diferencias significativas entre los datos obtenidos con ambos métodos de medición. El método directo (invasivo) es considerado el más apropiado y fiable para determinar la presión arterial con precisión especialmente en situaciones de hipotensión o hipertensión. Además, solo con la técnica invasiva se puede obtener un trazado de la onda de presión arterial de forma continua, lo que permite determinar de forma inmediata cambios relevantes de la presión arterial ^(Deflandre and Hellebrekers, 2008). La medida indirecta es más susceptible a artefactos que pueden alterar la lectura de la presión y a factores (tamaño y colocación del manguito) que pueden determinar una sobre- o infra-estimación del valor real ^(Deflandre and Hellebrekers, 2008). Además, se ha demostrado que, a diferencia del método indirecto, la determinación directa no está influenciada por la posición de decúbito del paciente, siempre que el procedimiento sea realizado correctamente y la puesta a cero del

sistema sea efectuada cada vez que se modifique dicha posición del animal (Briganti et al., 2003).

Antagonización

En el estudio observacional en ganado extensivo se ha utilizado el atipamezol, antagonista de la detomidina, para revertir los efectos secundarios, incluida la depresión respiratoria (Campbell et al. 1979). No existe ningún agente que pueda revertir el efecto de las fenciclidinas (Ko y McGrath 1995; Rioja et al. 2008), que de hecho son antagonistas de los receptores NMDA. Se ha descrito el uso de sarmacenilo en el ciervo como antagonista de las benzodiacepinas (zolacepam), pero no se ha obtenido ningún cambio en los resultados de los tiempos anestésicos de antagonización después de su administración (Caulkett y Arnemo 2007). También se ha utilizado el doxapram como estimulante respiratorio en el bisonte indio, manifestando un acortamiento del tiempo de despertar, pero sin demostrar eficacia como agente de reversión cuando se utiliza a dosis de 0,5 mg/kg (Janovsky et al. 2000). Otros autores comprobaron que aunque el doxapram no sea un agente específico de la recuperación anestésica, si ha acelerado la misma en algunos animales. En los cérvidos es donde se obtiene una mejor respuesta a la administración de doxapram y después de un breve periodo de taquipnea algunos animales son capaces de mantener la posición esternal (Wilson et al. 1993).

El atipamezol, a la dosis empleada en este estudio (0,02-0,06 mg/kg; dosis media de $0,03 \pm 0,01$), ha permitido la reversión de los efectos anestésicos de la combinación administrada sin causar excitación. Se han recomendado dosis de atipamezol para bovinos de 0,03-0,1 mg/kg (Bush et al. 1992), pero la elección de la dosis se basa en el tipo de agonista de los receptores adrenérgicos α_2 (relación de selectividad $\alpha_2:\alpha_1$), la dosis empleada y el tiempo que discurre entre la administración del agonista y del antagonista.

La proporción de dosis de atipamezol respecto a la de medetomidina en perros es de 5:1 (Valverde y Doherty 2008) y se ha empleado también en rumiantes para estudiar la farmacocinética de dichos fármacos en terneros, vacas de leche y cérvidos (Plumb 2005). Se ha empleado con éxito una dosis menor de atipamezol (relación atipamezol:medetomidina = 2:1) (Ranheim et al. 1998; Ranheim et al. 1999; Arnemo et al. 2005). En el caso de la xilacina, se han descrito diferentes proporciones de dosis de atipamezol respecto a la de xilacina (0,2:1; 0,125:1) capaces de revertir los efectos anestésicos y evitar la re-sedación en los terneros (Arnemo y Soli 1993).

La proporción de atipamezol respecto a la de detomidina empleada en este estudio fue de 0,6:1 (0,3-1,4:1) y se ha basado en pruebas piloto ya que no se han podido encontrar referencias recomendadas en el ganado vacuno. En ovejas se ha comparado el efecto sedante de varios agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 indicando que 0,15 mg/kg de xilacina equivalen a 0,03 mg/kg de detomidina ó medetomidina (Arnemo y Soli 1993). En rumiantes salvajes, (*bos javanicus* y *ankole watusi*) se ha descrito una proporción de dosis de atipamezol respecto a la de detomidina de 5,2-5,5:1 para antagonizar los efectos anestésicos pero en este caso se empleó, además de ketamina carfentanilo, de forma que la dosis del agonista de los receptores adrenérgicos α_2 fue inferior y entre 0,01 y 0,02 mg/kg (Celly et al. 1997).

Los tiempos de recuperación tras la administración del antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 descritos en literatura son muy variables. Esto puede deberse a las diferencias entre especies y razas de animales estudiados, a los fármacos anestésicos utilizados y sus dosis, o a la elección del antagonista y su dosis, vía de administración (tabla 13). Los tiempos de recuperación descritos van desde los 1,7 minutos hasta más de 60 minutos tras la administración del atipamezol (Curro 2007). También hay que considerar que el antagonista revierte únicamente los efectos de los agonistas de los receptores

adrenérgicos α_2 , de modo que el tiempo de recuperación puede estar influenciado por un efecto residual de otros fármacos empleados simultáneamente como las fenciclidinas.

Tabla 13. Dosis y vías de administración de los antagonistas a los receptores adrenérgicos α_2 en rumiantes.

Especie	Combinación anestésica	Atipamezol (mg/kg)	Yohimbina (μ g/kg)	Tolazolina (mg/kg)	Autor y año
<i>Hippotragus niger</i>	T-Z-X		?		Bush, 1992
<i>Bison bison athabasca</i>	T-Z-M	0,9 IV + 0,9 IM			Caulkett, 2000
<i>Bison bison athabasca</i>	T-Z-X			1,5 IV + 1,5 IM	Caulkett, 2000
<i>Bison bison</i> <i>Bos Taurus</i> (Limousine)	T-Z-X-K	? 50% IM 50% IV			Hoyer, 2003
<i>Bos Javanicus</i>	T-Z-D	0,14 - 0,23 IM			Bradshaw, 2005

Coste

El coste económico de la anestesia es otro punto importante considerando su utilización en razas de abasto (tabla 14). En los últimos dos años han aparecido nuevas presentaciones de fármacos a precios inferiores que favorecen su utilización. Dichas presentación incluyen a los fármacos detomidina y atipamezol empleados en este estudio. Por el contrario, la combinación de tiletamina-zolacepam solo es comercializada por un único laboratorio y la ketamina solo dispone de un único fabricante en el mercado veterinario.

Tabla 14. Precios, en euros, de tiletamina-zolacepam, ketamina, detomidina, atipamezol y de la combinación anestésica TZKD, por unidad, mL y de una dosis anestésica para un animal de 500 kg (año 2011).

Fármacos	Presentación	Precio (€)		
	Comercial	Vial	mL	Por 500 kg
Tiletamina-zolacepam	Zoletil 100	32	6,4	
Ketamina	Imalgene 1000	17	1,7	
Detomidina	Domosedan			
	Domidine	69-73	6,9-7,3	
	Detogesic			
TZKD		9 mL = 69	7,5	37,5
Atipamezol	Antisedan	44-46	4,4-4,6	8,8-9,2
	Alzane			

Conclusiones

- 1) La combinación anestésica TZKD induce inmovilización y anestesia en terneros caracterizada por una duración y efecto analgésico dosis-dependiente.
- 2) En el ganado extensivo, la dosis baja de la combinación anestésica TZKD permite una inmovilización adecuada para la realización de procedimientos clínicos, médicos o quirúrgicos.
- 3) La combinación anestésica TZKD produce, al menos en terneros, una marcada depresión respiratoria asociada a hipoxia moderada, mientras que los efectos cardiovasculares son moderados.
- 4) El empleo de atipamezol produce una antagonización clínica de la combinación anestésica TZKD acortando la duración de la anestesia y el tiempo de recuperación.

Resumen

La inmovilización y anestesia del ganado extensivo requiere la administración, mediante rifles o cerbatanas, de fármacos concentrados que favorecen el empleo de un volumen pequeño. El objetivo de este estudio fue verificar la capacidad de una combinación concentrada de tiletamina-zolacepam (TZ), ketamina (K) y detomidina (D) para inmovilizar y anestesiarse en ganado bovino.

En un primer estudio con terneros se realizó un diseño experimental, prospectivo, cruzado, de asignación aleatoria de los sujetos a las diferentes variables. Se incluyeron seis terneros machos sanos a los que se administraron dosis crecientes de la combinación anestésica TZKD (baja, media y alta) o suero salino por vía intramuscular. Se registraron los tiempos anestésicos así como parámetros cardiorrespiratorios. También se valoró la analgesia empleando dos tipos de estímulo nociceptivo. En el estudio observacional con ganado extensivo se emplearon 53 animales que requerían una inmovilización anestésica por diferentes motivos clínicos. Se administró la dosis baja empleada en el estudio anterior por vía intramuscular y antagonizada con atipamezol. Se registraron los tiempos anestésicos, incluyendo el tiempo de recuperación.

En el estudio experimental con terneros, la combinación TZKD produjo un efecto anestésico dosis-dependiente, asociado a depresión respiratoria e hipoxia moderada. El inicio del efecto fue rápido (6 ± 2 y 4 ± 1 min con las dosis baja y alta, respectivamente) y el tiempo de decúbito duró entre 1 y 2 h (dosis baja y media, y dosis alta, respectivamente). En el estudio observacional con ganado extensivo la combinación TZKD produjo una inmovilización que permitió la realización de cirugías menores u otros procedimientos clínicos. El tiempo de inducción fue similar al observado en terneros (6 ± 3 min). La duración de la anestesia estuvo determinada por la administración del atipamezol donde los animales recuperaron la estación en 13 ± 9 min.

En conclusión, la combinación TZKD produjo una anestesia dosis-dependiente en terneros donde el efecto más grave observado fue la depresión respiratoria. El empleo de esta combinación ha sido adecuado para la realización de procedimientos clínicos en ganado extensivo.

Summary

The immobilization and anaesthesia of free-range cattle requires the administration of drugs in a small volume with a rifle or dart. The aim of this study was to determine the effects of a concentrated combination of tiletamine-zolazepam (TZ), ketamine (K) and detomidine (D) (TZKD) to immobilize/anaesthetize calves and free-range cattle.

In a first study with calves, six healthy males were enrolled in a prospective, randomized, controlled study in which the animals were administered three different doses of TZKD (low, medium and high doses) or saline intramuscularly. Onset and duration of anaesthesia were recorded, as well as basic cardiovascular and respiratory data. Also, two noxious stimuli were applied after TZKD to assess the analgesia. In an observational study in free-range cattle the low dose of TZKD from the previous study was administered intramuscularly (n=53 animals) to immobilize/anaesthetise the animal for clinical procedures. The animals were antagonized with atipamezol once the procedures were accomplished. Anaesthetic onset and anaesthetic and recovery times were recorded.

In calves, the TZKD combination produced a dose-dependent anaesthetic action associated with respiratory depression and moderate hypoxemia. Induction time lasted from 6 ± 2 to 4 ± 1 minutes (low and high doses, respectively) and the total recumbency time ranged between one and two hours (low dose and medium and high doses, respectively). In the observational study with free-range cattle, the TZKD combination produced an immobilization suitable to carry out minor surgical procedures or medical treatments. Anaesthetic induction times were similar to those in calves (6 ± 3 min). The duration of anaesthesia depended on the time of administration of atipamezol and animals recovered the standing position 13 ± 9 minutes after administration of the antagonist.

In conclusion, TZKD induces a dose-dependent anaesthetic effect in calves associated with moderate respiratory depression. This TZKD combination may be employed not only for immobilization, but also for minor surgical procedures in free-range cattle.

Bibliografía

- Appel E, Dudziak R, Palm D and Wnuk A. Sympathoneuronal and sympathoadrenal activation during ketamine anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16(2): 91-95.
- Arnemo JM and Aanes R. Reversible immobilization of free-ranging Svalbard reindeer (*Rangifer tarandus platyrhynchus*) with medetomidine-ketamine and atipamezole. *J Wildl Dis* 2009; 45(3): 877-880.
- Arnemo JM and Soli NE. Chemical capture of free-ranging cattle: immobilization with xylazine or medetomidine, and reversal with atipamezole. *Vet Res Commun* 1993; 17(6): 469-477.
- Arnemo JM and Soli NE. Reversal of xylazine-induced sedation in dairy calves with atipamezole: a field trial. *Vet Res Commun* 1993; 17(4): 305-312.
- Arnemo JM and Soli NE. Immobilization of free-ranging cattle with medetomidine and its reversal by atipamezole. *Vet Res Commun* 1995; 19(1): 59-62.
- Arnemo JM, Storaas T, Khadka CB and Wegge P. Use of medetomidine-ketamine and atipamezole for reversible immobilization of free-ranging hog deer (*Axis porcinus*) captured in drive nets. *J Wildl Dis* 2005; 41(2): 467-470.
- Athanasίου VN and Phillips RW. Effect of fasting on plasma metabolites and hormones in lactating dairy cows. *Am J Vet Res* 1978; 39(6): 957-960.
- Blaze CA, Holland RE and Grant AL. Gas exchange during xylazine-ketamine anesthesia in neonatal calves. *Vet Surg* 1988; 17(3): 155-159.
- Blaze CA, LeBlanc PH and Robinson NE. Effect of withholding feed on ventilation and the incidence of regurgitation during halothane anesthesia of adult cattle. *Am J Vet Res* 1988; 49(12): 2126-2129.
- Bradshaw CJ, Traill LW, Wertz KL, White WH and Gurry IM. Chemical immobilisation of wild banteng (*Bos javanicus*) in northern Australia using detomidine, tiletamine and zolazepam. *Aust Vet J* 2005; 83(10): 616-617.
- Branson KR and Gross ME. Opioid agonists and antagonists. *J Vet Pharmacol Ther.* Adams HR. 2001. Ames, Iowa State University Press: 1201

- Bruhn J, Myles PS, Sneyd R and Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006; 97(1): 85-94.
- Bush M, Citino SB and Tell L (1992). Telazol and Telazol/Rompun anesthesia in non-domestic cervids and bovids. Joint Conference of the American Association of Zoo Veterinarians and the American Association of Wildlife Veterinarians, Oakland, California.
- Campbell KB, Klavano PA, Richardson P and Alexander JE. Hemodynamic effects of xylazine in the calf. *Am J Vet Res* 1979; 40(12): 1777-1780.
- Carroll GL, Hooper RN, Slater MR, Hartsfield SM and Matthews NS. Detomidine-butorphanol-propofol for carotid artery translocation and castration or ovariectomy in goats. *Vet Surg* 1998; 27(1): 75-82.
- Caulkett NA and Arnemo JM. Chemical immobilization of free-ranging terrestrial mammals. Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA et al. 2007. Ames, Iowa, Blackwell Publications: 807-831.
- Caulkett NA, Cattet MR, Cantwell S, Cool N and Olsen W. Anesthesia of wood bison with medetomidine-zolazepam/tiletamine and xylazine-zolazepam/tiletamine combinations. *Can Vet J* 2000; 41(1): 49-53.
- Celly CS, McDonell WN and Black WD. Cardiopulmonary effects of the alpha2-adrenoceptor agonists medetomidine and ST-91 in anesthetized sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2): 712-720.
- Celly CS, McDonell WN, Young SS and Black WD. The comparative hypoxaemic effect of four alpha 2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1997; 20(6): 464-471.
- Commons M. Clinical experiences with ketamine hydrochloride as an intramuscular general anesthetic in the cat. *Vet Med Small Anim Clin* 1970; 65(12): 1151-1152.

- Condino MP, Suzuki K and Taguchi K. Antinociceptive, sedative and cardiopulmonary effects of subarachnoid and epidural xylazine-lidocaine in xylazine-sedated calves. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37(1): 70-78.
- Curro TG. Non-domestic cattle. *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. West G, Heard D and Caulkett N. 2007. Ames, Iowa Blackwell: 635-642.
- Chittick E, Horne W, Wolfe B, Sladky K and Loomis M. Cardiopulmonary assessment of medetomidine, ketamine, and butorphanol anesthesia in captive Thomson's gazelles (*Gazella thomsoni*). *J Zoo Wildl Med* 2001; 32(2): 168-175.
- Durrani Z, Winnie AP and Zsigmond EK. Ketamine for intravenous regional anesthesia. Status of ketamine in anaesthesiology. EF D. 1990. Ann Arbor, Mi, NPP Books: 319-324.
- Enevoldsen C and Kristensen T. Estimation of body weight from body size measurements and body condition scores in dairy cows. *J Dairy Sci* 1997; 80(9): 1988-1995.
- England GC, Clarke KW and Goossens L. A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1992; 15(2): 194-201.
- Ezquerro Calvo LJ (2001). Anestesiología clínica del bovino de lidia. V Symposium del toro de lidia, Zafra, Badajoz (España).
- Fierheller EE, Caulkett NA and Bailey JV. A romifidine and morphine combination for epidural analgesia of the flank in cattle. *Can Vet J* 2004; 45(11): 917-923.
- Fish RE. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2008. Amsterdam etc., Elsevier
- García Fernández JR GSI, Ynaraja Ramírez E, González Cantalapiedra A. . *Manual Práctico De Anestesia Del Perro Y Del Gato*. . 2001. Pfizer Salud Animal.
- Gehring R, Coetzee JF, Tarus-Sang J and Apley MD. Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite norketamine administered at a sub-anesthetic dose together with xylazine to calves prior to castration. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32(2): 124-128.

- Gomez-Villamandos RJ, Granados MM, Fernandez JA, Mendez J, Morgaz R, Navarrete R, Carrera R, Dominguez JM, Santiesteban JM and Ruiz I (2009). Evaluation of butorphanol in tiletamine-zolazepam-detomidine anaesthesia in spanish fighting bull (*Bos taurus*): bispectral index and clinical effects. 10 th World Congres of Veterinary Anaesthesia, Glasgow, UK.
- Gonzalez A and Cruz JI. Farmacos agonistas α_2 adrenérgicos en pequeños animales. *Pequeños Animales* 2006; 64: 17-25.
- Granados MM, Dominguez JM, Navarrete R, Galan A, Fernandez JA and Gomez-Villamandos RJ (2009). Comparison of xylazine and detomidine in the zolazepam-tiletamine-butorphanol anaesthesia in spanish fighting bull (*Bos taurus*). 10 th World Congres of Veterinary Anaesthesia, Glasgow, UK.
- Greene SA. Protocols for anesthesia of cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2003; 19(3): 679-693.
- Grimm KA and Lamont LA. Clinical Pharmacology. Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia West G, Heard D and Caulkett N. 2007. Ames, Iowa Blackwell: 3-31.
- Haeseler G, Tetzlaff D, Bufler J, Dengler R, Munte S, Hecker H and Leuwer M. Blockade of voltage-operated neuronal and skeletal muscle sodium channels by S(+)- and R(-)-ketamine. *Anesth Analg* 2003; 96(4): 1019-1026, table of contents.
- Haigh JC and Gates CC. Capture of wood bison (*Bison bison athabasca*) using carfentanil-based mixtures. *J Wildl Dis* 1995; 31(1): 37-42.
- Hall LW, Clarke KW and Trim CM. Veterinary anaesthesia. 2001. London, W.B. Saunders.
- Hayashida M, Fukunaga A and Hanaoka K. An animal model for surgical anesthesia and analgesia: characterization with isoflurane anesthesia and remifentanil analgesia. *Anesth Analg* 2003; 97(5): 1340-1346.

- Hofkes LM, Hoyer MJ, van DP and Overgaauw PA. Immobilization of cattle and bison with a combination of xylazine, zolazepam-tiletamine and ketamine. *Tijdschr Diergeneeskde* 2005; 130(9): 268-272.
- Hoyer MJ, Hofkes L, Dijk P and Van Pieterse MC (2003). Zolazepam-tiletamine-ketamine-xylazine anaesthesia: an effective, safe and reliable alternative for the use of etorphine in feral cattle and bison. *Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zoo- und Wildtiere*, Rome, Italy.
- Isaza R. Remote drug delivery. *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia*. West G, Heard DJ and Caulkett N. 2007. Ames, Iowa, Blackwell Pub: 61-74.
- Janovsky M, Tataruch F, Ambuehl M and Giacometti M. A Zoletil-Rompun mixture as an alternative to the use of opioids for immobilization of feral red deer. *J Wildl Dis* 2000; 36(4): 663-669.
- Jedruch J and Gajewski Z. The effect of detomidine hydrochloride (Domosedan) on the electrical activity of the uterus in cows. *Acta Vet Scand Suppl* 1986; 82: 189-192.
- Kastner SB. A2-agonists in sheep: a review. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33(2): 79-96.
- Kerr CL, Windeyer C, Boure LP, Mirakhur KK and McDonell W. Cardiopulmonary effects of administration of a combination solution of xylazine, guaifenesin, and ketamine or inhaled isoflurane in mechanically ventilated calves. *Am J Vet Res* 2007; 68(12): 1287-1293.
- Kilic N. Cardiopulmonary, biochemical, and haematological changes after detomidine-midazolam-ketamine anaesthesia in calves. *Bull Vet Inst Pulawy* 2008; 52: 453-456.
- Ko JC and McGrath CJ. Effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced central nervous system depression and cardiorespiratory changes in lambs. *Am J Vet Res* 1995; 56(5): 629-632.
- Kock MD. Use of hyaluronidase and increased etorphine (M99). Doses to improve induction times and reduce capture-related stress in the chemical immobilization

- of the free-ranging Black Rhinoceros (*Diceros-Bicornis*) in Zimbabwe. *J Zoo Wildl Med* 1992; 23(2): 181-188.
- Kock MD and Berger J. Chemical immobilization of free-ranging North American bison (*Bison bison*) in Badlands National Park, South Dakota. *J Wildl Dis* 1987; 23(4): 625-633.
- Le Bars D, Gozariu M and Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews* 2001; 53(4): 597-652.
- Lee I, Yoshiuchi T, Yamagishi N, Oboshi K, Ayukawa Y, Sasaki N and Yamada H. Analgesic effect of caudal epidural ketamine in cattle. *J Vet Sci* 2003; 4(3): 261-264.
- Leek BF. Digestion in the ruminant stomach. *Dukes' physiology of domestic animals*. Dukes HH and Reece WO. 2004. Ithaca, Comstock Pub. Associates.
- Lin HC and Riddell MG. Preliminary study of the effects of xylazine or detomidine with or without butorphanol for standing sedation in dairy cattle. *Vet Therapeutics* 2003; 4(3): 285-291.
- Lin HC, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ and Olson WA. Hemodynamic response of calves to tiletamine-zolazepam-xylazine anesthesia. *Am J Vet Res* 1991; 52(10): 1606-1610.
- Link RP and Smith JC. Comparison of some local anesthetics in cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1956; 129(7): 306-309.
- Loix S, De Kock M and Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011; 62(1): 47-58.
- Meltzer D and Kock N. Stress and capture related death. Chemical and physical restraint of wild animals. Burroughs. 2006. M. D. Kock, D. Meltzer and R. IWVS (Africa), Greyton, South Africa: 68–76.

- Meyer H, Kastner SB, Beyerbach M and Rehage J. Cardiopulmonary effects of dorsal recumbency and high-volume caudal epidural anaesthesia with lidocaine or xylazine in calves. *Vet J* 2010; 186(3): 316-322.
- Miller BF, Muller LI, Storms TN, Ramsay EC, Osborn DA, Warren RJ, Miller KV and Adams KA. A comparison of carfentanil/xylazine and Telazol/xylazine for immobilization of white-tailed deer. *J Wildl Dis* 2003; 39(4): 851-858.
- Ministerio de medio ambiente y medio rural y marino. 2010. Resultados de las encuestas de ganado bovino de mayo 2010 Subdirección general de estadística, secretaría general técnica
- Mortola JP and Lanthier C. Breathing frequency in ruminants: a comparative analysis with non-ruminant mammals. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 145(2-3): 265-277.
- Pawde AM, Amarpal, Kinjavdekar P, Aithal HP, Pratap K and Bisht GS. Detomidine-diazepam-ketamine anaesthesia in buffalo (*Bubalus bubalis*) calves. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2000; 47(3): 175-179.
- Picavet MT, Gasthuys FM, Laevens HH and Watts SA. Cardiopulmonary effects of combined xylazine-guaiphenesin-ketamine infusion and extradural (inter-coccygeal lidocaine) anaesthesia in calves. *Vet Anaesth Analg* 2007; 31(1): 11-19.
- Plumb DC. Plumb's veterinary drug handbook. 2005. Ames, Iowa, Blackwell Publishing.
- Price P (2003). Pain Assessment. EWMA Conference, Pisa.
- Pypendop BH and Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 1998; 27(6): 612-622.
- Raekallio M, Kivalo M, Jalanka H and Vainio O. Medetomidine/ketamine sedation in calves and its reversal with atipamezole. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1991; 18(1): 45-47.
- Raekallio M, Leino A, Vainio O and Scheinin M. Sympatho-adrenal activity and the clinical sedative effect of detomidine in horses. *Equine Vet J Suppl* 1992; (11): 66-68.

- Ranheim B, Arnemo JM, Ryeng KA, Soli NE and Horsberg TE. A pharmacokinetic study including some relevant clinical effects of medetomidine and atipamezole in lactating dairy cows. *J Vet Pharmacol Ther* 1999; 22(6): 368-373.
- Ranheim B, Soli NE, Ryeng KA, Arnemo JM and Horsberg TE. Pharmacokinetics of medetomidine and atipamezole in dairy calves: an agonist-antagonist interaction. *J Vet Pharmacol Ther* 1998; 21(6): 428-432.
- Reboso JA and Gonzalez F. Ketamina. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999; 46: 111-122.
- Riebold TW. Ruminants. Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA et al. 2007. Ames, Iowa, Blackwell Publication.
- Rings DM and Muir WW. Cardiopulmonary effects of intramuscular xylazine-ketamine in calves. *Can J Comp Med* 1982; 46(4): 386-389.
- Rioja E, Kerr CL, Enouri SS and McDonnell WN. Sedative and cardiopulmonary effects of medetomidine hydrochloride and xylazine hydrochloride and their reversal with atipamezole hydrochloride in calves. *Am J Vet Res* 2008; 69(3): 319-329.
- Ruckebusch Y and Allal C. Depression of reticulo-ruminal motor functions through the stimulation of alpha 2-adrenoceptors. *J Vet Pharmacol Ther* 1987; 10(1): 1-10.
- Salonen JS, Vaha-Vahe T, Vainio O and Vakkuri O. Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. *J Vet Pharmacol Ther* 1989; 12(1): 65-72.
- Sellers G, Lin HC, Riddell MG, Ravis WR, Lin YJ, Duran SH and Givens MD. Pharmacokinetics of ketamine in plasma and milk of mature Holstein cows. *J Vet Pharmacol Ther* 2010; 33(5): 480-484.
- Short CE. Alpha-2 agents in animals. Sedation, analgesia and anesthesia. 1992. Santa Barbara, Veterinary Practice Publishing Company.
- Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 2003; 44(11): 885-897.

- Singh AK, Sharma SK, Kumar A, Varshney AC and Kumar A. Atropine-medetomidine-ketamine for balanced anaesthesia in neonatal calves: cardiovascular and electroencephalographic studies. *Indian J Vet Surg* 2008; 29(1): 25-27.
- Skarda RT, Jean GS and Muir WW. Influence of tolazoline on caudal epidural administration of xylazine in cattle. *Am J Vet Res* 1990; 51(4): 556-560.
- Skarda RT and Muir WW. Analgesic, hemodynamic, and respiratory effects of caudal epidurally administered xylazine hydrochloride solution in mares. *Am J Vet Res* 1996; 57(2): 193-200.
- Sumano HS and Ocampo L. Anestésicos disociativos. *Farmacología veterinaria. Interamericana M-H*. 1997. Mexico: 412-419.
- Taylor IN and Kenny GNC. Non-opioid analgesics. *Anaest Pharmacol Rev* 1993; 1(152).
- Thompson JR, Kersting KW and Hsu WH. Antagonistic effect of atipamezole on xylazine-induced sedation, bradycardia, and ruminal atony in calves. *Am J Vet Res* 1991; 52(8): 1265-1268.
- Thurmon JC, Lin HC, Benson GJ, Tranquilli WJ and Olson WA. Combining Telazol and xylazine for anesthesia in calves. *Vet Med-us* 1989: 824-830.
- Tiwari SK, Kumar A and Vainio O. Reversal of sedative and clinicophysiological effects of epidural xylazine and detomidine with atipamezole and yohimbine in buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Vet Rec* 1998; 143(19): 529-532.
- Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA and Lumb WV. Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia. 2007. Ames, Iowa, Blackwell Pub.
- Vainio O. Detomidine. *Vet Rec* 1988; 123(25): 655.
- Valverde A and Doherty TJ. Anesthesia and Analgesia of Ruminants. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* Fish RE, Brown, M. J., Danneman, P. J., & Karas, A. Z. 2008. Amsterdam Elsevier Academic press.

- Virtanen R, Savola JM and Saano V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 297: 190-204.
- Wagner AE, Muir WW, 3rd and Grospitch BJ. Cardiopulmonary effects of position in conscious cattle. *Am J Vet Res* 1990; 51(1): 7-10.
- Waterman A, Livingston A and Bouchenafa O. Analgesic effects of intrathecally-applied alpha 2-adrenoceptor agonists in conscious, unrestrained sheep. *Neuropharmacology* 1988; 27(2): 213-216.
- Waterman AE. Preliminary observations on the use of a combination of xylazine and ketamine hydrochloride in calves. *Vet Rec* 1981; 109(21): 464-467.
- Waterman AE. Effect of a combination of ketamine and xylazine on respiratory gas tensions and acid-base status in calves. *Vet Rec* 1983; 113(22): 517.
- Waterman AE. The pharmacokinetics of ketamine administered intravenously in calves and the modifying effect of premedication with xylazine hydrochloride. *J Vet Pharmacol Ther* 1984; 7(2): 125-130.
- Watney GC. Radiographic Evidence of Pulmonary Dysfunction in Anesthetized Cattle. *Res Vet Sci* 1986; 41(2): 162-171.
- Whelan G and Flecknell PA. The assessment of depth of anaesthesia in animals and man. *Lab Anim* 1992; 26(3): 153-162.
- White PF, Way WL and Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56(2): 119-136.
- Wilson SC, Armstrong DL, Simmons LG, Morris DJ and Gross TS. A clinical-trial using 3 regimens for immobilizing Gaur (*Bos-Gaurus*). *J Zoo Wildlife Med* 1993; 24(2): 93-101.
- Wright M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180(12): 1462-1471.

- Yamashita K, Sasa Y, Ikeda H, Izumosawa Y and Kotani T. Total general intravenous anaesthesia in cows using a combination of guaifenesin, ketamine, and xylazine. *Jpn J Vet Med Assoc* 1996; 10: 709-713.
- Yamashita K, Tsubakishita S, Futaok S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T and Muir WW. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J Vet Med Sci* 2000; 62(10): 1025-1032.
- Zbinden AM, Petersen-Felix S and Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994; 80(2): 261-267.